

Année 1969

N°

309

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Jean-Pierre, Louis, Edmond ROULIER

A.E.H.P.

Né le 31 décembre 1940 à Ebreuil (Allier)

Présentée et soutenue publiquement le 7 mai 1969

Contribution à l'étude de la prévention
des complications thrombo-emboliques par
la phénylbutazone en chirurgie générale

Président: M. Jean GOSSET, professeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552212_0006

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Jean-Pierre, Louis, Edmond ROULIER

A.E.H.P.

Né le 31 décembre 1940 à Ebreuil (Allier)

Présentée et soutenue publiquement le 7 mai 1969

Contribution à l'étude de la prévention
des complications thrombo-emboliques par
la phénylbutazone en chirurgie générale

Président: M. Jean GOSSET, professeur

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), BENARD (H.), BERNARD (E.), BINET (L.), BULLIARD (H.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), CHEYMOL (J.), COSTE (F.), DEBRE (R.), DECHAUME (M.), GALLIARD (H.), GAUDARD D'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de), GIROUD (A.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LACOMME (M.), LAMY (M.), LAROCHE (G.), LELONG (M.), LEVY (Mlle J.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MADURO (R.), MARCHAL (G.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUENU (J.), RENARD (G.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), TURPIN (R.), VERNE (J.).

DOYEN
1er ASSESSEUR
2ème ASSESSEUR

Georges BROUET
Daniel BARGETON
Jean GOSSET

A - Chaires de sciences fondamentales

Anatomie

"

" à titre personnel

"

"

"

MM.

DELMAS (A.)

HUARD (P.)

CABROL (Ch.)

OLIVIER (G.)

Anatomie et Cytologie
pathologiques

à titre personnel

"

"

DELARUE (J.)

NEZELOF (Ch.)

ORCEL (L.)

Biochimie médicale

"

"

"

"

JAYLE (M.-F)

DESGREZ (P.)

POLONOVSKI (J.)

Chimie Pathologique

à titre personnel

"

"

SCHAPIRA (G.)

CARTIER (P.)

DREYFUS (J.-Cl.)

Biologie médicale (à titre
personnel)

à titre personnel

BOURLIERE (F.)

HARTMANN (L.)

Biophysique médicale

"

"

"

"

BUGNARD (L.)

DJOURNO (A.)

DOGNON (A.)

à titre personnel	KELLERSHOHN (L.)
" "	GOUGEROT (L.)
" "	ROUCAYROL (J.-CL.)
Cancérologie expérimentale	MATHE (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie	COUJARD (R.)
" "	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
à titre personnel	RACADOT (J.)
Microbiologie	FASQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie	TOURNIER (P.)
à titre personnel	BARBIER (P.)
Parasitologie	MM. LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
à titre personnel	OLOEPER (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
"	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
"	MALMEJAC (J.)
"	PARROT (J.)
à titre personnel	DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée	
aux sports	SCHERRER (J.)

B - Chaires de sciences cliniques

1° Médecine

Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Histoire de la Médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Hygiène et Médecine préventive	BOYER (J.)

Médecine du Travail

DESOILLE (H.)

Médecine légale, droit médical et
déontologie

DEROBERT (L.)

Pathologie exotique

BRUMPT (L.-C.)

Pathologie médicale

BUGE (A.)

" "

BRICAIRE (H.)

" "

CORNET (A.)

" "

HOUSSET (E.)

" "

LAROCHE (Cl.)

à titre personnel

AZERAD (E.)

" "

BOUR (H.)

" "

BROCARD (H.)

" "

CAROLI (J.)

" "

FACQUET (J.)

" "

LAMBLING (A.)

" "

LAUNAY (Cl.)

" "

PAYET (M.)

" "

PERRAULT (M.)

" "

SIGUIER (F.)

" "

WORMS (R.)

" "

BOUVIER (J.)

Pathologie respiratoire

TURIAF (J.)

Pathologie et Thérapeutique générales

MAURICE (P.)

Thérapeutique

LAMOTTE (M.)

Thérapeutique appliquée

MARCHE (J.)

Chaires de Cliniques :

Clinique cardiologique (Boussicaut)

LENEGRE (J.)

" " (Broussais)

SOULIE (P.)

Clinique dermatologique (Saint Louis)

DUPERRAT (F.)

MM.

Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
(Saint Louis)

DEGOS (R.)

Clinique endocrinologique (Pitié)

DECOURT (J.)

Clinique des maladies infectieuses (Claude Bernard) à titre personnel	MOLLARET (P.) BASTIN (R.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte Anne) à titre personnel (neuro- psychiatrie)	DELAY (J.) PICHOT (P.)
Cliniques des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Clinique neurologique (Salpêtrière) à titre personnel	GARCIN (R.) LHERMITTE (F.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique des maladies du sang (Broussais) à titre personnel (hématologie)	BERNARD (J.) ANDRE (R.)
" " "	BOUSSER (J.)
" " "	DREYFUS (B.)
Bicêtre	DEPARIS (M)
Broussais	MILLIEZ (P.)
Cochin	PEQUIGNOT (H.)
Cliniques médicales Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
Pitié	DREYFUS (G.)
Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
"	CONTE (M.)
"	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANCON (L.)
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique et séméiologie médicales (Antoine-Chantin)	DOMART (A.)
Séméiologie médicale (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
" " (Pitié)	RAMBERT (P.)
" " (Rothschild)	WOLFROMM (R.)

Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat) à titre personnel	DEBRAY (Ch.) GIBERTON (A.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker) à titre personnel " "	HAMBURGER (J.) RICHET (G.) CROSNIER (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	ROYER (P.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants Malades)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants Malades)	MARIS (J.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau) à titre personnel	BRISAUD (H.) LESOBRE (R.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint Vincent de Paul)	THIEFFRY (S.)
Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau) à titre personnel	LAPLANE (R.) POLONOVSKI (Cl.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec) à titre personnel " "	BROUET (G.) KREIS (B.) MEYER (A.)
Clinique de rééducation motrice	GROSSIORT (A.)
Electroradiologie "	LEDOUX-LEBARD (M.) LEFEBVRE (J.)
Radiologie médicale à titre personnel " " " "	DESGREZ (H.) FISCHGOLD (H.) TUBIANA (M.) CHERIGIE (E.)

Clinique de rhumatologie médicale et sociale (COCHIN)	DELBARRE (F.)
Clinique rhumatologique (Lariboisière)	SEZE (S. De)
Clinique toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER (M.)

2° Chirurgie

Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
" "	KUSS (R.)
" "	N...
à titre personnel	RAMADIER (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	MORIN (P.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	MONSAINGEON (A.)

Chaires de Cliniques :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy)	DENOIX (P.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
à titre personnel	BREHANT (J.)
Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
"	BAUMANN (J.)
Cochin	LEGER (L.)
Cliniques chirurgicales Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Saint Antoine	GOSSET (J.)
Salpêtrière	SICARD (A.)
Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Séméiologie et clinique chir. (Broussais)	POILLEUX (F.)
" " " (Saint-Louis)	DEBEYRE (J.)

Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE D'AUBIGNE (R.)
id. (Foch)	PADOVANI (P.)
id. (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FEVRE (M.)
à titre personnel	CHIGOT (P.-L.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
à titre personnel	GAUDART D'ALLAINES (Cl. de)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGIER (J.)
Clinique obstétricale (Baudelocque)	LEPAGE (F.)
" " (Saint-Antoine)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
à titre personnel	LEBEAU (J.)
Clinique ophtalmologique (Cochin)	BREGEAT (P.)
" " (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	CERNEA (P.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
" " (Necker)	COUVELAIRE (R.)

C - Professeurs sans chaire

Anatomie	MM.
Anatomie pathologique	GILLOT (Cl.)
	GOUYGOU (Ch.)

Bactériologie		CHRISTOL (D.)
Bactériologie		LE MINOR (L.)
		CARTIER (P.)
Biochimie médicale		GONNARD (P.)
		NORDMANN (J.)
Chirurgie	:	CERBONNET (G.)
Hématologie	:	BESSIS (M.)
	:	BILSKI-PASQUIER (G.)
Hygiène	:	BLANCHER (G.)
	:	CORRE-HURST (Mme L.)
	:	CECCAL (P.)
Médecine légale	:	HADENGUE (A.)
	:	FOURNIER (E.)
Médecine générale		AUSSANNAIRE (M.)
Maladies infectieuses		DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie		TARDIEU (G.)
Pédiatrie		ROSSIER (A.)
	:	COURSAGET (J.)
Physique médicale	:	GREMY (F.)
	:	PELLERIN (P.)
	:	DURAND (J.)
Physiologie	:	GIRARD (Fr.)
	:	HUGELIN (A.)
Stomatologie		CHAPUT (Mme A.)
Pharmacologie		SCHMITT (H.)

D - Professeurs détachés dans les Universités étrangères

Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. Ch.
-------------------------	------------------------

E - Professeurs associés

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologie	SCHWARTZ (D.)
Néphrologie	MAXWELL (M.)
Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	
Conservateur du Musée d'histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
	Mme FORGET (F.)
Conservateurs	Miles DUMAITRE (P.)
	LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
	Mmes CONTET (J.),
Bibliothécaires	Miles DUROZOY (M.-F.),
	ROBERGE (D.), LE QUANG LINH (G.), REUGE (M.)

- A MES PARENTS

- AUX MIENS

- A MES AMIS

A Monsieur le Professeur Jean GOSSET
Professeur de clinique chirurgicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Chirurgien des Hôpitaux

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse et grâce
auquel j'ai pu bénéficier d'observations
cliniques rassemblées dans son service
Qu'il trouve ici l'expression de ma
profonde gratitude.

A notre Maître

Monsieur le Professeur Agrégé Claude GUILMET
Chef du département d'Anesthésie Réanimation
du Centre Hospitalier et Universitaire
SAINT - ANTOINE à Paris

Il nous a appris ce qu'est le sens de
notre mission par son exemple et son
dévouement. Ses hautes qualités humaines
seront pour moi un modèle.

Qu'il trouve ici le témoignage de ma
profonde admiration et de ma reconnaissance.

J'y associe Madame GUILMET dont la
gentillesse est pour nous si précieuse.

A Monsieur le Professeur Agrégé P. DELIGNE
Professeur Agrégé d'Anesthésie Réanimation
au Centre Hospitalier et Universitaire
SAINT - ANTOINE à Paris.

Son enseignement est pour nous
très précieux.

Qu'il trouve ici la marque de mon
admiration.

A Madame le Docteur E. PROCHIAANTZ
qui m'a appris les rudiments de mon
métier.

Avec toute ma reconnaissance.

A mes maîtres d'externat

Monsieur le Professeur BROUET
Doyen de la Faculté de Médecine de Paris

Monsieur le Professeur BASTIN

Monsieur le Professeur BRISSAUD

Monsieur le Professeur DEPARIS

Monsieur le Professeur GOULON

Monsieur le Professeur LEGER

A toute l'équipe d'Anesthésiologie du
Centre Hospitalier et Universitaire
Saint-Antoine, en particulier au
Docteur LEMAIRE et au Docteur MATTEOLI

Qu'ils trouvent ici l'expression de mon
amitié.

J'y associe Mademoiselle M.-T. BECHU et
Mademoiselle P. GREMAUD, qui m'ont appris
avec patience ce qu'est l'anesthésie.

Qu'elles en soient remerciées.

	page
- INTRODUCTION	1
- CHAPITRE I : PHYSIOPATHOGENIE DE LA MALADIE THROMBO- EMBOLIQUE	3
I - Formation de la thrombose	4
II - Evolution de la thrombose	7
III - Facteurs favorisant l'apparition de la thrombose	8
IV - Anatomie et physiologie pathologiques	12
- CHAPITRE II : LA PHENYLBUZONE	15
I - Etude biologique	16
II - Pharmacodynamie	19
III - Modifications biologiques constatées	23
IV - Complications constatées	27
- CHAPITRE III : PRESENTATION DES DOSSIERS	31
I - Attitude thérapeutique - Contrindications	32
II - Présentation des dossiers	35
- CONCLUSION	47
- BIBLIOGRAPHIE	51

I N T R O D U C T I O N

La prévention et le traitement de la maladie thrombo-embolique sont des problèmes essentiels dans un service chirurgical. En effet, depuis que les antibiotiques ont largement réduit les dangers infectieux post-opératoires, c'est la maladie thrombo-embolique qui est passée au rang de complication majeure.

Si les dernières années ont permis d'arriver à un certain accord dans le traitement de la maladie constituée (en particulier en ce qui concerne la régulation et la surveillance du traitement anti-coagulant), il n'en est pas de même pour la prévention de la complication thrombo-embolique à la période post-opératoire. Les attitudes sont extrêmement variables et vont de la seule physiothérapie, à la pratique systématique des anticoagulants selon les services, les types de chirurgie et le terrain en cause.

Le processus physiopathogénique de la maladie est si complexe, comme nous le rappellerons dans un chapitre ultérieur, que toute conception univoque d'un thrombose ou d'une embolie serait stérile. Il est avéré que des facteurs relatifs à la volémie, à la dynamique vasculaire, au stress opératoire, aux réactions inflammatoires, à la libération de déchets métaboliques notamment protéiques, touchant également aux processus de coagulation vont jouer un rôle essentiel dans la genèse de la maladie.

Dès lors il est logique selon l'importance que l'on accorde aux différents facteurs en cause et suivant les possibilités que laissera la chirurgie de voir le traitement préventif prendre une orientation variable.

Certaines attitudes sont cependant adoptées de façon quasi universelle. Il s'agit des mesures d'ordre physiothérapique, qui si elles sont d'application difficile en chirurgie orthopédique comportant une immobilisation, sont en règle toujours possible dans la chirurgie digestive et vasculaire objet de notre étude.

Lever précoce, bandage de jambes, kinésithérapie sont autant de moyens de lutter contre la stase sanguine mais qui ne peuvent prétendre à une efficacité totale. Le traitement anticoagulant devrait théoriquement supprimer toute formation de thrombus et tout risque d'embolie, mais il est bien évident qu'il y a une antinomie irréductible entre les nécessités opératoires qui exigent l'hémostase et les thérapeutiques visant à instaurer une hypocoagulabilité sanguine. C'est pourquoi en règle le traitement anticoagulant ne sera pas commencé avant le troisième jour et parfois plus tard. Or il est certain que le processus thromboembolique s'installe dès l'opération elle-même, en tout cas immédiatement à son décours.

D'autre part, en chirurgie digestive, il faudrait n'utiliser que l'héparine tant que le transit n'a pas normalement repris, car les antivitamines K auraient ici une efficacité difficile à prévoir redoutable chez le grand dénutri en carence d'apport ou de synthèse, potentialisée ou inhibée par des traitements habituels du post-opératoire, par exemple des antibiotiques stérilisant la flore intestinale. Les risques hémorragiques parfois objectivés en des accidents dramatiques, les difficultés pratiques du traitement, l'absence de couverture pendant la période immédiatement post-opératoire font que nous n'adoptons pas ce mode de traitement d'une manière systématique.

Nous nous sommes alors tournés vers un médicament qui dans le traitement des thrombophlébites constituées au moins superficielles a fait ses preuves. La phénylbutazone, puissant anti-inflammatoire, a l'avantage de pouvoir être administrée immédiatement après l'opération et parfois, selon le terrain, avant même l'opération et ne laisse donc pas d'intervalle libre. Elle agit de façon certaine sur l'altération pariétale, point de départ de tout processus thrombo-embolique, augmente par son action antalgique et antipyrétique le confort du malade et facilite donc la physiothérapie. Enfin si cette drogue doit être l'objet de certaines limites et de certaines contre-indications, il faut bien reconnaître que son emploi est simple, ne nécessite pas de contrôle particulier en dehors de ceux pratiqués systématiquement chez tout opéré avec ou sans traitement (taux de prothrombine, test de tolérance à l'héparine) et peut permettre à de petits services ou centres chirurgicaux n'ayant pas à leur disposition de laboratoire suffisamment équipé de procurer à leur malade une certaine sécurité.

Nous ferons tout d'abord un bref rappel de la physiopathogénie de la maladie pour ensuite présenter la phénylbutazone sur le plan pharmacodynamique.

CHAPITRE I

PHYSIO PATHOGENIE DE LA MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE

Le problème de la pathogénie de la maladie thromboembolique est situé à un carrefour où convergent des données biologiques, physiques, biochimiques, données qui, dans une certaine mesure, seront remaniées par le contexte anesthésique et chirurgical.

Nous rappellerons d'abord les mécanismes de formation de la thrombose et de son évolution pour voir enfin les facteurs tenus pour responsables de son apparition et la manière dont ils peuvent être modifiés par le contexte opératoire.

1 - FORMATION DE LA THROMBOSE

La constitution d'une thrombose nécessite un enchaînement de réactions enzymatiques dont le point de départ est une altération de l'endothélium vasculaire.

A - Temps Endothelio-placentaire

Cette altération, qu'elle soit traumatique ou qu'elle reconnaisse une autre origine, va donner lieu, d'une part à la libération de thromboplastines tissulaires inactives, d'autre part à l'adhésion des plaquettes.

- Celle ci est immédiate, les plaquettes s'accolent aux fibres conjonctives sous-endothéliales, ceci étant en rapport avec une modification des forces électrostatiques par laquelle l'endothélium lésé perd son caractère de surface non mouillable. Cette adhésion n'est inhibée ni par le citrate ni par l'héparine, elle est favorisée par l'ADP en provenance de l'endothélium, des globules rouges, des plaquettes elles-mêmes, mises en présence de collagène ou de thrombine (formée à partir des facteurs de coagulation adsorbés dans l'atmosphère périplaquettaire).

- Le terme suivant est l'agrégation plaquettaire nécessitant la présence de Ca^{++} , d'ADP et surtout de plaquettes viables au système glycolytique actif ; agrégation qui serait pour certains conditionnée par un autre facteur plasmatique, le fibrinogène ou bien le facteur anti-Willebrandt.

Cette agrégation est encore réversible à ce stade par inactivation vraisemblablement de l'ADP, mais devient bientôt irréversible. C'est la métamorphose visqueuse, les plaquettes libèrent alors le facteur lipidique 3 plaquettaire, un facteur protidique n° 2, un facteur anti-héparine, des catécholamines, de l'histamine, de l'ADP. Il y a activation par l'ATP à ce stade de la thrombasthénine, protéine contractile support de la contraction secondaire.

- Le terme final est le thrombus blanc, ensemble homogène sur lequel vont pouvoir jouer les phénomènes de l'hémostase secondaire ou coagulation plasmatique proprement dite.

Signalons d'autre part que des processus extraphysiologiques peuvent induire la métamorphose visqueuse : par exemple un complexe antigène-anticorps, ceci indépendamment de tout antigène plaquettaire.

B - Temps Plasmatique

Nous nous bornerons à donner ici un schéma simplifié.

1) Thromboplastinoformation

Celle-ci peut emprunter deux voies : l'une dite endogène à partir de facteurs plasmatifs seulement, l'autre dite exogène à partir de facteurs libérés par les tissus lésés.

a) La voie endogène

. Activation initiale par contact

La surface endothéliale devenue mouillable active le facteur Hageman (XII), qui active à son tour, en présence de calcium ionisé, le facteur de Rosenthal ou P.T.A. (XI).

. Activation des facteurs anti-hémophiliques

Le facteur anti H.B. globuline stable est activé à son tour par le P.T.A. activé, en présence de Ca^{++} , et agit sur le facteur anti H.A. globuline labile.

. Formation de la thromboplastine

Le facteur anti H.A. entre en réaction avec deux facteurs plasmatiques, la proaccélérine (V) et le facteur Stuart (X) en présence de F. 3 lipidique plaquettaire et de Ca^{++} pour enfin aboutir à la formation de thromboplastine active.

b) La voie exogène

La paroi vasculaire et certains tissus (poumons, cerveau, placenta) contiennent une thromboplastine tissulaire incomplète, capable d'activer en présence de Ca^{++} la proconvertine (VII) qui rejoint alors la voie endogène

et active en présence de F 3 plaquettaire ou de céphalotine tissulaire le facteur Stuart (X) et la proaccélérine (V) pour aboutir à une thromboplastine tissulaire active (III).

Remarquons la rapidité de cette voie exogène : 3 étapes, par rapport à la voie endogène, 7 étapes.

2) Thrombinoformation

La thromboplastine va activer la Prothrombine en thrombine en présence de Ca^{++} et ceci est un phénomène rapide.

3) Fibrinoformation

La thrombine hydrolyse le fibrinogène en un certain nombre de monomères de fibrine et de fibrinopeptides, puis il y a polymérisation des monomères en fibrine soluble sur laquelle agit le F.S.F. pour en faire une fibrine insoluble.

Il y a ensuite synérèse du caillot c'est-à-dire arrangement architectural des fibres de fibrine sur les plaquettes modifiées puis enfin rétraction du caillot (rôle de la thrombosthénine).

Notons

1°) que le foie assure la production de prothrombine, de facteur Stuart, de proconvertine et d'autre H.A. et que les antivitamines K vont freiner la coagulation en inhibant au niveau du foie la synthèse de ces facteurs. Ils n'auront donc pas d'action immédiate. Par contre l'héparine agit directement en inhibant thrombine et thromboplastine et a donc une action immédiate.

2°) qu'en regard des facteurs de coagulation il existe des inhibiteurs de la coagulation :

- au niveau de la thromboplastine ou de ses profacteurs (anti-accélérine, antiproconvertine)

- au niveau de la thrombine : les antithrombines dont la première serait le fibrinogène pouvant adsorber des quantités très importantes de thrombine, la deuxième le cofacteur de l'héparine, présent dans le plasma qui avec l'héparine libérée par les mastocytes, par exemple, aurait une action antithrombinique puissante.

II - EVOLUTION DE LA THROMBOSE

Elle est sous la dépendance de facteurs histopathologiques, de facteurs enzymatiques et des conditions hémodynamiques locales.

A - Lorsque le sang s'écoule à vitesse normale dans un vaisseau, les éléments figurés se trouvent dans le courant axial du vaisseau et sont séparés de l'endothélium vasculaire par une couche circulaire de plasma, zone marginale dépourvue de cellules. Que la colonne sanguine rencontre une surface dépolie ou un obstacle et il se fait alors une redistribution des éléments figurés qui gagnent la zone marginale. Ainsi les plaquettes, proches de la paroi, s'y accolent plus facilement et ont d'autant moins de chances de s'en détacher qu'il y aura une altération pariétale, une valvule veineuse, une plaque d'athérome.

B - Sitôt congelées les plaquettes forment le thrombus blanc, libérant les facteurs de coagulation qu'elles ont adsorbés, ce qui aboutit à la formation de thrombine. C'est pourquoi à la surface de ce thrombus plaquettaire se forme une mince couche de fibrine qui emprisonne des hématies, des leucocytes, première forme du thrombus rouge.

Les petites quantités de thrombine libérées ensuite par la rétraction de ce premier réseau de fibrine permettent l'extension du thrombus par additions successives de couches de fibrine. Ce thrombus s'étend ainsi de proche en proche dans le vaisseau, pour marquer un certain temps d'arrêt au premier carrefour vasculaire à débit trop important, puis le carrefour est à son tour pris, le courant sanguin ralentit et l'extension se poursuit.

Ce phénomène toutefois va rester local car, d'une part la fibrine peut adsorber une quantité considérable de thrombine, d'autre part celle-ci secondairement libérée, on l'a vu, peut être neutralisée par l'antithrombine physiologique, héparine + cofacteur.

C - L'arrêt du processus se produit par suite du retour à la normale des conditions de circulation et de coagulation ; accélération de la vitesse circulatoire dans les segments non thrombosés ; rencontre de carrefours de plus en plus larges. L'arrêt définitif n'est acquis que par l'endothélisation du thrombus rouge ce qui demande parfois plusieurs semaines.

D - Le thrombus enfin peut subir une véritable lyse, précédée des phénomènes de synérèse et de rétraction.

On assiste alors à une fibrinolyse vraie, grâce à l'intervention du système fibrinolytique physiologique. Celui-ci est représenté par une globuline, le plasminogène, présente dans le plasma, qui sous l'influence d'activateurs plasmatiques tissulaires ou bactériens se transforme en plasmine active. Cette

dernière se fixe sur la fibrine et en provoque la dégradation.

La plasmine libre est protéolytique, c'est-à-dire qu'elle s'attaque au fibrinogène, à la fibrine et aux facteurs labiles de la coagulation (proac-célérine et facteur antihémophilique A).

Des expériences récentes semblent montrer que dans les thromboses veineuses, les substances activatrices du plasminogène seraient libérées par la paroi vasculaire elle-même sous l'effet d'une anoxie tissulaire locale ou d'une modification de la perméabilité de la membrane cellulaire.

Ce système fibrinolytique a, nous l'avons vu, ses activateurs, mais il a aussi des inhibiteurs : de l'activation du plasminogène, de la plasmine.

Ce rappel schématique était nécessaire :

- . d'une part pour pouvoir mettre en évidence les faits cliniques susceptibles d'influer sur l'apparition de la maladie thrombo-embolique

- . d'autre part pour faire ressortir les possibilités thérapeutiques en particulier le fait que si, le mécanisme d'extension de la thrombose repose sur les processus de coagulation accessibles aux thérapeutiques anticoagulantes, par contre, le mécanisme initial, c'est-à-dire la congutination plaquettaire est, lui, totalement inaccessible aux doses thérapeutiques d'anti-coagulants.

- . Il nous semblait enfin utile, car dans un chapitre ultérieur, nous aurons à parler des propriétés d'un médicament dont de nombreuses expérimentations essaient de prouver ou d'infirmer l'activité au niveau des phénomènes de la coagulation et de la fibrinolyse.

III - FACTEURS FAVORISANT L'APPARITION DE LA THROMBOSE

Les facteurs favorisant l'éclosion de la thrombose sont innombrables.

On a pu parler de causes constitutionnelles, une malade présentant après chaque accouchement ou intervention une thrombose veineuse. On a pu également invoquer des prédispositions héréditaires. Le terrain joue, certes, un rôle ; ainsi l'âge adulte, la vieillesse, l'obésité, ou à l'inverse, la dénutrition, de même que certaines tares cardiaques, pulmonaires, certaines maladies, par exemple les cancers digestifs, seront autant de facteurs favorisant l'éclosion de la maladie.

Mais en fait, si l'on a pu invoquer des conjectures aussi incertaines que le climat ou la nature vagale du sujet, la majorité des auteurs s'est atta-

chée à étudier toute une série de facteurs thrombogènes plus aisément identifiables que l'on peut classer sous trois grandes rubriques : les facteurs vasculaires liés à l'état de la paroi du vaisseau, les facteurs circulatoires, d'ordre hémodynamiques, et les facteurs sanguins, représentés par les modifications physicochimiques, cytologiques et biologiques du sang circulant. C'est la triade de Virchow (1862) : nous étudierons ces facteurs pour voir ensuite dans quelle mesure la période post-opératoire peut influencer sur chacun d'entre eux.

A - Le facteur vasculaire : altération pariétale

Le rôle capital des lésions pariétales et plus précisément intimes est invoqué depuis longtemps par Cruveilhier d'abord et par Vaquez ensuite. Il ressort de nombreuses expérimentations. Normalement la paroi vasculaire n'est pas mouillable, cette propriété contribuant à maintenir la fluidité du sang circulant. C'est probablement en rendant l'intima "mouillable" qu'une lésion, de quelque nature qu'elle soit, provoque ou favorise la fixation des plaquettes à son niveau. Cette conglutination plaquettaire est, nous l'avons vu, le temps expérimental capital dans la formation du caillot puisque c'est l'agglutination des plaquettes qui libère les substances thromboplastiques déclenchant les mécanismes de la coagulation.

L'expérience de Hewson prouve le rôle thrombogène des facteurs mécaniques dans un segment de veine isolé entre deux ligatures, le sang stagnant conserve sa fluidité pendant plusieurs heures alors qu'une thrombose se produit après une agression quelconque de la paroi, par grattage de son endothélium ou par attrition vasculaire locale.

Mais la lésion endothéliale intime peut elle-même être secondaire à une atteinte périvasculaire. Il en est ainsi dans certaines thromboses d'origine infectieuse ou toxique. Les expériences de Reilly et Grilain montrent en effet qu'une toxine microbienne peut déclencher une thrombose veineuse puisqu'en badigeonnant la tunique externe de la veine jugulaire du cobaye avec une toxine staphylococcique ou tétanique, ils observent quarante huit heures après, une thrombose aseptique et limitée. Leur expérience a de plus le mérite de démontrer le rôle fondamental du système nerveux sympathique périvasculaire ; après énévation, le badigeonnage ne produit plus de thrombose. Ainsi donc, l'altération primitive ne siège pas forcément sur l'endothélium mais peut affecter le tissu périvasculaire.

Enfin cette atteinte pariétale intime ou périvasculaire peut être de nature allergique. Dietrich et Schraeder ont provoqué des thromboses veineuses en sensibilisant l'endothélium par des injections successives de toxines ou de microbes. Cette sensibilisation peut être induite par divers allergènes dus à une infection, à des résorptions protéiques ou à une désintégration tissulaire importante. Soulignons enfin, qu'en clinique humaine la preuve n'a

jamais été faite d'une lésion microbienne pariétale directe dans une thrombose veineuse.

Faisant alors le rapprochement avec le contexte opératoire, nous ne pouvons trouver que de multiples causes d'altération pariétale.

En dehors de cas où il existe des facteurs prédisposants pré-existants, variés -thromboses antérieures, terrain allergique- l'opération chirurgicale à elle seule pourra reproduire les conditions expérimentales que nous venons de voir ; par exemple lorsqu'elle portera sur un foyer infectieux collecté, sur des vaisseaux, lorsqu'elle provoquera des désintégrations tissulaires, celles-ci étant à des degrés variables un corollaire inévitable de l'acte opératoire. Notons la particulière nocivité de la chirurgie des néoplasmes digestifs.

L'anesthésiste peut lui aussi avoir une responsabilité. En effet l'injection de drogues irritantes, la pratique des perfusions intraveineuses prolongées, surtout au moyen de catheters laissés en place sont autant de facteurs favorisants.

B - Le facteur hémodynamique = la stase sanguine

Tous les expérimentateurs ont remarqué que le ralentissement du courant sanguin favorisait l'éclosion des thromboses en permettant un dépôt plus facile des plaquettes sur la paroi vasculaire et en réalisant l'accumulation à son niveau d'enzymes coagulants activés : ceux-ci sans la stase seraient balayés par le courant sanguin. A l'origine des thromboses veineuses, la réalité de la stase sanguine est largement confirmée. Depuis longtemps démontrée par certains auteurs, qui ont mesuré le temps de circulation pied-sinus carotidien chez une série d'opérés, ou qui ont pratiqué des phlébographies chez les sujets alités, l'importance de ce facteur a été plus récemment vérifiée par Jonhson qui a mesuré la vitesse circulatoire du pied à l'aîne à l'aide de sodium marqué. Chez certains malades le temps de circulation peut ainsi atteindre le double de sa valeur normale. Ce ralentissement accuserait un maximum entre le quatrième et le huitième jour.

Chez l'opéré les facteurs favorisant la stase sanguine vont être retrouvés avant l'opération en cas de repos pré-opératoire, sur la table d'opération ou le sommeil anesthésique procure un silence musculaire complet, facteur de stase vasculaire particulièrement au niveau des membres inférieurs. Soulignons que la quasi totalité des complications thrombo-emboliques survient aux membres inférieurs et ceci est bien en rapport avec la longueur et l'importance des conduits veineux à ce niveau.

Sont également en cause les variations tensionnelles pendant l'intervention, les hémorragies importantes, la mauvaise correction des déperditions lipidiques qui, engendrant une hypovolémie sont autant de facteurs favorisants.

C'est pour lutter contre cette stase sanguine que l'on pratique le lever précoce ou hyperprécoce et l'on observe en chirurgie orthopédique, où l'immobilisation est souvent nécessaire, une fréquence de maladie thrombo-embolique bien plus grande que dans les autres types de chirurgie.

C - Les facteurs sanguins

Ce groupe de facteurs se révèle bien plus complexe à étudier, rassemblant des modifications d'ordre physicochimiques, cellulaires, biochimiques.

- C'est ainsi que l'on a souvent invoqué le "sludge" qui consiste en une agglomération des globules rouges en rouleaux que leur volume bloquerait dans les petits vaisseaux ou le long des parois vasculaires. Ces faits sont retrouvés dans certains auteurs favoriseraient l'éclosion des thromboses. Ces agrégats globulaires seraient dus à une diminution des charges électronégatives à la surface des hématies. Ils pourraient disparaître par un simple rétablissement d'une volémie correcte par la perfusion de substances telles que le dextran à bas poids moléculaire qui rétablirait une charge négative normale. Notons ici que, pour certains, l'héparine qui est un acide fort, à charge électronégative forte, pourrait contribuer à rétablir la charge électrique normale des hématies.

- Des modifications de certains éléments figurés du sang, modifications quantitatives, sont également observés dans la période post-opératoire. Nous voulons parler de l'hyperplaquettose, ceci en dehors de toute chirurgie splénique, qui d'ailleurs entre dans le cadre plus général d'une modification de la coagulation sanguine dans le sens d'une hypercoagulabilité en période post-opératoire.

Le nombre de plaquettes est accru et le maximum se situe en général entre le quatrième et le dixième jour pour redevenir normal à la deuxième semaine ; mais la majorité des auteurs s'accorde à dire que cet accroissement isolé ne serait pas à même de déclencher une thrombose.

Notons cependant que l'adhésivité et l'agréabilité sont elles aussi probablement accrues puisqu'elles dépendent en partie de substances, telles que l'A.D.P., qui se trouvent libérées par les destructions des hématies et des tissus, inévitables lors du processus opératoire.

- La formation de la thrombine est quasi instantanée sous l'effet de la thromboplastine dans le mécanisme normal de la coagulation. Or, dans les suites opératoires, la voie endogène de thromboplastino-formation va pouvoir être court-circuitée par la voie exogène, ceci à la faveur de la libération de thromboplastines, due à l'altération tissulaire ; l'introduction des thromboplastines se faisant dans la circulation lors des mouvements d'eau importants

dans la période post-opératoire (rôle du "choc", de l'hypovolémie).

Rappelons ici que la thrombine a un rôle majeur dans l'agrégabilité irréversible des plaquettes (premier temps de l'hémostase).

- Cette hypercoagulabilité post-opératoire ne peut être jugée que sur des tests globaux, tel le test de tolérance à l'héparine et le thrombo-élastogramme.

Le T.T.H. montre fréquemment soit des valeurs normales soit des hypocoagulabilités au premier jour puis dénote une hypercoagulabilité croissante, maximale entre le huitième et le onzième jour.

Le T.E.G. (Larrieu) reste en règle, normal ou subnormal les premiers jours puis montre une hypercoagulabilité maximale elle aussi autour du dixième jour.

Ceci est en accord avec les observations de la clinique qui toutes parlent de la période critique du neuvième jour. Cependant si cette hypercoagulabilité est bien réelle, il faudrait encore faire la preuve qu'elle entre dans la pathogénie de la maladie thrombo-embolique. En effet, l'augmentation de la coagulabilité sanguine ne signifie pas qu'il y aura thrombose et inversement et de nombreux malades aux tests inquiétants en sont la preuve. De même, l'observation bien classique de la grossesse ou l'hypercoagulabilité existe bien avant l'accouchement et persiste après naturellement, mais où les complications thrombo-emboliques ne surviennent qu'ensuite.

Par contre, si ces phénomènes n'interviennent pas dans la naissance de la thrombose, il est bien évident qu'ils interviennent dans l'évolution de celle-ci et c'est là que se justifie le traitement anti-coagulant.

IV - ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUES

Face à l'ensemble pathogénique que nous venons de rappeler le problème anatomique et physiopathologique paraît plus simple.

Depuis Oschner et de Bakey, il est classique d'opposer deux types de thromboses :

A - La phlébothrombose

Le thrombus n'adhère qu'en un point limité de la paroi veineuse à sa zone d'implantation. Il flotte dans le courant sanguin. La veine n'est pas altérée en dehors du point de fixation. Les signes cliniques sont modérés ou

absents. Le risque d'embolie pulmonaire est ici à son maximum, embolie qui sera révélatrice.

B - La thrombophlébite

Le caillot est fixé sur toute sa longueur abstruant la lumière vasculaire. L'endothélium a disparu. Il existe une inflammation globale du paquet vasculaire entraînant oedème et douleurs. Les risques de migration sont ici minimes.

- Entre ces deux tableaux schématiques les intermédiaires sont possibles. La phlébothrombose peut évoluer secondairement vers la thrombophlébite. Une thrombophlébite peut être à l'origine d'embolies pulmonaires, le caillot fixe se prolongeant par un caillot mobile susceptible de se fragmenter.

Sur le plan anatomique, le début siège pour la majorité des auteurs, dans 90 % des cas, aux veines jambières. L'extension se fait ensuite aux veines fémorales puis iliaques. Dans un nombre appréciable de cas, la thrombose est bilatérale (30 à 50 %). Dans l'embolie pulmonaire, l'origine du caillot est par ordre de fréquence dans les veines plantaires puis jambières puis fémorales et enfin pelviennes.

Pour conclure ce chapitre de pathogénie et de physiopathologie, nous insisterons sur la surveillance clinique du malade dans la période post-opératoire. Surveillance qui comprendra aussi bien, la physiothérapie et le "nursing" que l'examen et l'interrogatoire répétés du malade sur d'éventuels symptômes ressentis aux membres inférieurs, en sachant qu'une fièvre non expliquée un "pouls grim pant", une douleur discrète du mollet, une dyspnée subite, une simple angoisse seront autant d'éléments inquiétants, en sachant enfin que si le risque est classiquement maximum au neuvième jour ou dixième jour, les complications thrombo-emboliques peuvent être infiniment plus précoces et se révéler par une embolie pulmonaire le premier ou le deuxième jour.

De tout ceci découle l'attitude thérapeutique qui consiste à vouloir pour le malade un traitement préventif efficace. Celui-ci pourrait consister en la prévention de ce qui est pour la majorité des auteurs, le point de départ de la maladie thrombo-embolique à savoir l'altération et l'état inflammatoire de la paroi vasculaire.

CHAPITRE II

LA PHENYLBUTAZONE

lution est étudiée au spectrophotomètre et le dosage est effectué par l'absorption à la lumière U.V.

Le même procédé est employé pour extraire la Butazolidine des tissus mais il faut ajouter dans ce cas de l'alcool isoanylique à l'heptane. Cette réaction peut être considérée comme spécifique car les causes d'erreurs sont infimes.

A - Absorption

La Butazolidine administrée oralement se trouve rapidement et complètement absorbée par l'appareil digestif. L'analyse coprologique indique que moins de 5 % de la dose quotidienne se retrouve dans les selles. Le taux plasmatique parvient à son maximum 2 heures après l'ingestion.

Par contre si la Butazolidine est administrée par voie intra-musculaire, la concentration plasmatique maximale n'est atteinte que 6 à 10 heures après l'injection.

Ce fait s'explique par la considérable affinité de la Phénylbutazone pour les protéines tant plasmatiques que musculaires. La combinaison avec les protéines musculaires lors de l'injection ne permettra ainsi qu'une libération lente du produit. La fixation qui se produit ensuite sur les protéines plasmatiques est très importante et peut atteindre 98 % à son acmé, le produit se redistribuant secondairement.

B - Le taux plasmatique et le métabolisme

Après l'administration d'une dose unique par voie digestive ou parentérale les taux plasmatiques diminuent dans des proportions variant journellement entre 15 et 25 %, ce qui explique que pour une dose thérapeutique de 800 mg 7 à 10 jours soient nécessaires pour que la Butazolidine disparaisse du sang après l'arrêt du traitement. Etant donné que l'excrétion urinaire de la Butazolidine est négligeable en quantité, on comprend que la lente diminution du taux plasmatique après la libération du produit par les protéines qui l'avaient fixé, est due à sa dégradation en produits intermédiaires.

Il a été démontré d'autre part, que lorsque les doses quotidiennes sont répétées le produit s'accumule dans l'organisme, la concentration maximale atteint un plateau vers le troisième jour et ensuite ne peut pas dépasser ce niveau. Il faut préciser ici que cette concentration est variable d'un individu à l'autre et que une dose journalière de 800 mg pourra donner des concentrations sanguines allant de 60 à 150 mg/litre selon l'individu.

Le problème qui se pose ainsi est donc compliqué pour le clinicien

lorsqu'il s'agira de rester dans les limites d'activité suffisantes du produit sans pour autant dépasser les seuils de toxicité élevée. Il se complique encore du fait que l'accroissement du taux sanguin de la drogue n'est pas une fonction linéaire de la quantité administrée.

Entre les doses de 200 à 600 mg par jour, chaque augmentation de 200 mg entraîne une augmentation de 36 mg/l. tandis que entre 600 mg et 1200 mg l'augmentation du taux plasmatique diminue pour finalement n'être plus que de 16 mg lorsqu'on atteint la dose journalière de 1 g de Butazolidine.

Cette impossibilité de faire dépasser au taux sanguin de la Butazolidine une certaine limite a été démontrée par Burns. Chez deux sujets recevant par voie digestive 1600 mg/jour depuis deux semaines, il administre par voie parentérale 800 mg de phénylbutazone. Les dosages effectués immédiatement avant puis après l'injection montrent que les taux passent respectivement de 134 à 200 mg et de 164 à 205 mg. Mais exactement quatre heures plus tard le plateau sanguin retrouve son niveau initial. Cette expérience montre que la Phénylbutazone lorsqu'elle n'est pas fixée sur les protéines disparaît très rapidement. Il semble donc qu'il y ait un taux de fixation maximale sur les protéines plasmatiques et que une fois ce seuil dépassé, la phénylbutazone ne puisse se maintenir longtemps intacte. Ce qui expliquerait qu'on ne puisse au delà d'une certaine limite observer une élévation durable du taux sanguin lorsqu'on augmente les doses de Butazolidine.

Ceci joint au fait que l'on ne trouve que très peu de Phénylbutazone dans les urines des malades traités (3 %) de même d'ailleurs que dans les selles (moins de 5 %) montre que la dégradation est importante dans l'organisme. La Butazolidine donne naissance à deux métabolites, tous deux par hydroxylation.

Le métabolite I est obtenu par adjonction d'un oxhydrile en position para du premier noyau benzénique.

Le métabolite II est obtenu par hydroxylation en β de la chaîne linéaire butyrique.

La structure de ces métabolites a été déterminée par spectrophotométrie après extraction dans les urines. Le métabolite I est le plus important des deux, quantitativement et qualitativement. Sa demie-vie biologique est de quarante huit heures ce qui fait penser là encore à une fixation importante dans l'organisme, identique à celle de la Butazolidine probablement inférieure cependant car la demie-vie de la phénylbutazone est de soixante douze heures.

Le taux sanguin du métabolite I (oxyphénylbutazone) atteint des

niveaux de l'ordre de 20 à 25 mg/ l. lorsque les taux de Butazolidine est de 100 mg/ l. Ce taux représente un niveau d'activité thérapeutique élevé et fait penser qu'une partie de l'activité de la phénylbutazone peut être mise sur le compte de ce premier métabolite.

Le métabolite II a une demie-vie de dix heures et si son taux sanguin n'a pas été déterminé parallèlement à celui de la Butazolidine on a mesuré l'excrétion urinaire totale des deux métabolites et on a ainsi pu déterminer qu'au bout de quarante huit heures, 15 % du composé administré, la Butazolidine, s'était éliminé dans les urines. Ceci, étant donné les demies-vies respectives des deux métabolites montrent que le pourcentage de métabolite II formé est relativement faible, sans cependant préjuger de son éventuelle activité thérapeutique.

En ce qui concerne la dégradation de la phénylbutazone, des expérimentations s'adressant à des inhibiteurs d'enzymes (Burns et coll.) tendent à montrer qu'elle se produirait au niveau des microsomes hépatiques et nécessiterait, outre l'oxygène, du T P N. Son élimination se faisant ensuite vraisemblablement sous forme glycuco-conjugée.

C - Distribution

Burns et coll. étudiant la distribution de la Phénylbutazone dans les tissus ont constaté que la concentration tissulaire reste toujours plus basse que celle du plasma

Tissus	Concentration en mg/kg
Plasma	115
Surrénales	80
Coeur	55
Rate	37
Rein	70
Poumon	78
Muscle	45

Il s'agit ici d'un sujet qui, avant sa mort, recevait 800 mg/j.

Mais par contre, la Phénylbutazone se retrouve dans les tissus siège d'une inflammation à des concentrations nettement supérieures à celles trouvées dans les tissus sains.

II - PHARMACODYNAMIE

L'efficacité clinique que présente la Phénylbutazone est due à ses

trois propriétés principales :

- analgésique
- antipyrétique
- antiphlogistique

A - Effet analgésique

Le pouvoir antalgique de la Butazolidine peut être déterminé de façon précise chez l'animal en étudiant l'influence du médicament sur le seuil d'excitation électrique de la pulpe dentaire.

Pour cette étude on emploie le lapin comme animal d'expérience. Après administration du médicament on mesure l'élévation du seuil toutes les 15 minutes. Domenjoz a ainsi pu démontrer que :

- La Butazolidine est douée d'un pouvoir analgénique voisin de celui des salicylates, de la phénacétine ou autres dérivés pyrazolés.
- Pour obtenir des effets antalgiques équivalents à ceux de la morphine il faut administrer des doses de Phénylbutazone 10 à 50 fois supérieures.

Doses en mg/kg par voie I V		Temps en minutes				
		. 15	. 30	. 60	. 90	. 120
B	50	+ 38	+ 27	+ 19	+ 19	+ 8
B	100	+ 52	+ 41	+ 24	+ 15	+ 4
Morphine	2	+ 42	+ 53	+ 53	+ 30	+ 16

Rapports d'élévation du seuil d'excitation durant les deux premières heures exprimées en %

L'action du médicament sur la douleur est envisagée d'après Domenjoz comme étant secondaire à une action centrale. Elle peut également être envisagée au niveau périphérique comme étant due à une action antibradikine analogue en cela aux salicyles et pyrazolés d'une manière générale.

B - Effet antipyrétique

Cette propriété peut être démontrée chez le lapin par la méthode de la fièvre artificielle. Celle-ci est provoquée par l'injection de cultures

chauffées de bactérium Coli. On a pu ainsi constater que la Butazolidine entraîne une diminution de la température sans agir sur la bactériémie. Il en est de même chez l'homme. Chez les tuberculeux dans les fièvres au long cours l'action de la Phénylbutazone est quasi constante.

Les chutes thermiques observées chez des malades hyperfébriles par lésions vasculaires du cerveau font attribuer une origine centrale à ces effets antipyrétiques (Domenjoz).

C - Effet antiphlogistique

Les propriétés anti-inflammatoires méritent le plus grand intérêt. L'action anti-inflammatoire est facile à mettre en évidence par des procédés classiques destinés à provoquer artificiellement une inflammation.

C'est à Wilhelmi et Domenjoz que l'on doit le plus grand nombre d'études sur ce sujet.

1) Action sur l'oedème provoqué par l'ovalbumine et la formaline sur la patte du rat

- injection sous cutanée d'une solution d'ovalbumine
- la patte est introduite dans un pléthysmographe qui permet de mesurer le volume de l'oedème. La Butazolidine retarde de façon constante l'apparition de l'oedème et en diminue l'ampleur. La même chose est constatée après injection de formaline. L'action est ici nettement supérieure à celle de la cortisone.

Cortisone	2 x 10 mg/kg	- 33,4 %
"	2 x 20 mg/kg	- 41,7 %
"	2 x 50 mg/kg	- 51,5 %
B	200 mg/kg	- 63,1 %

2) Action sur l'oedème à la Sérotonine chez le rat

Injection sous cutanée de 50 / ml de Sérotonine

B	100 mg/kg	- 6 %
	200 mg/kg	- 27 %

3) Action sur l'oedème au Dextran chez le rat

5 mmg sont injectés en sous cutané

B	100 mg/kg	- 21 %
	200 mg/kg	- 27 %

Ces trois expériences montrent que le mécanisme d'apparition de l'oedème après formaline et après sérotonine ou dextran est probablement différent. Etant donné que Sérotonine et Histamine sont considérées comme étant les médiateurs de l'oedème au Dextran il est intéressant de rechercher les effets antihistaminiques de la drogue.

4) L'effet est démontré sur l'oreille isolée de lapin où la Phénylbutazone entraîne une diminution de la rougeur de la chaleur, une diminution du calibre des vaisseaux. L'action est ici comparable à celle produite par un antihistaminique (Antergan).

La protection peut être également démontrée chez le cobaye où 100 mg/kg de B permettent la tolérance de doses quinze à vingt fois supérieures à la dose léthale. Par contre l'inhibition des effets de l'histamine n'est pas retrouvée sur l'intestin isolé de lapin perfusé par du liquide de Tyrode.

5) Dans l'analyse des effets anti-inflammatoires on doit considérer d'autres facteurs à rapprocher des effets antihistaminiques. Wilhelmi en utilisant des colorants colloïdaux a montré que la Phénylbutazone diminue la perméabilité capillaire. En injectant du bleu de Trypan chez la souris traitée par la Butazone il a observé une nette diminution du passage du colorant tant dans les tissus sains que dans les tissus préalablement hyperhémisés par badigeonnage à l'huile de croton. Il a également montré chez le cobaye que le produit augmente la résistance capillaire et qu'il a comme les antihistaminiques, une action vasoconstrictrice sur les capillaires.

6) Erythème provoqué aux rayons UV

Chez le cobaye 9 mg/kg par voie digestive administré en deux fois préventivement suffisent à retarder de 2 heures l'apparition de la dermite.

Les effets anti-inflammatoires de la Butazolidine peuvent encore être démontrés par l'inhibition de la poche granulomateuse et l'exsudation provoquées chez le rat par l'injection d'air et d'huile de croton en sous cutané.

7) Enfin en ce qui concerne le mécanisme d'action de la Phénylbutazone il est à noter que :

- la Butazolidine exerce une action adrénotrope, décelable sur la déplétion en acide ascorbique et cholestérol des surrénales. Mais l'action anti-inflammatoire de la Phénylbutazone n'est pas modifiée par l'hypophy-

sectomie non plus que la surrénalectomie ou dans des proportions très faibles, (20 % de diminution des effets après adrénalectomie pour Domenjoz). Il faut donc penser que la phénylbutazone agit seule au niveau de la zone enflammée ce qui est en concordance avec ce que Wilhelmi a pu démontrer, à savoir le stockage de la drogue au niveau des tissus lésés. Ceci est également en concordance avec les actions antisérotomine, antihistamine et antibradycinine que nous avons vues, ces trois corps ayant d'abord une action locale au niveau de la zone lésée. Enfin, in situ, la Butazolidine diminue la réaction de prolifération du tissu conjonctif après implantation d'un corps étranger (éponge par exemple) par inhibition de la formation des mucopolysaccharides et inhibition de la formation du collagène (Bazin, Delaunay).

III - MODIFICATIONS BIOLOGIQUES CONSTATEES LORS DE L'EMPLOI DE LA BUTAZOLIDINE

A - Effets sur le Rein

Les travaux français (Coste, De Sèze) et allemands (Wilhelmi, Domenjoz) ont prouvé l'indéniable action qu'exerce le médicament sur le métabolisme des sels et de l'eau. Ils ont démontré d'une part son action anti-diurétique ; d'autre part son influence sur les bilans du Cl et du Na dans le sens d'une rétention.

On constate ainsi :

- une diminution de la diurèse d'où résulte un accroissement pondéral extrêmement variable de 200 g à 8 ou 10 kg ; ceci en administration chronique.

- une diminution de la chlorurie et de la natriurie allant de pair avec l'augmentation de poids. Le taux de ces électrolytes dans le sang ne subit en règle pas de changement.

- On ne note aucune action significative sur le métabolisme du potassium.

Tout revient à la normale après arrêt du traitement, et l'étude histologique du rein ne trouve aucune lésion notable.

Ces auteurs ont mesuré d'une part, la clearance de la créatinine, d'autre part la réabsorption tubulaire du chlore. Ces expériences leur ont permis de montrer que la filtration glomérulaire n'est pas modifiée mais que la réabsorption tubulaire d'eau et de ClNa est nettement augmentée. Il s'agirait d'un phénomène d'ordre purement fonctionnel, également mis en

lumière par l'épreuve à la PSP (Domenjoz).

Pour d'autres auteurs, il y aurait de la part de la Butazolidine une nette toxicité, d'une part, sur le glomérule (HLM en augmentation et albuminurie), d'autre part, sur le tubule rénal avec lésions histologiques et retentissement grave possible. Nous le verrons ultérieurement.

B - Effet sur la muqueuse gastrique

Les effets de la Butazolidine sur le tractus gastro-intestinal sont bien connus, et peuvent être objectivés par la variation du taux du pepsinogène dans le plasma. Cette étude (KD MURDEN) démontre d'une part, la relation existant entre le taux du pepsinogène plasmatique et la cellule sécrétoire de la muqueuse gastrique. On pouvait invoquer deux origines à cette augmentation. D'une part, stimulation de l'activité sécrétoire par l'intermédiaire de la surrénale, d'autre part, action toxique directe de la drogue sur la cellule qui, lésée, libère le pepsinogène.

En fait l'adjonction de médicaments anticholinergique inhibiteurs de la sécrétion ne modifie pas l'augmentation observée et la deuxième hypothèse semble la plus vraisemblable ; on constate de plus que le taux du pepsinogène est nettement augmenté pendant la première semaine du traitement pour diminuer ensuite, ce qui est en accord avec les observations cliniques qui notent la plus grande fréquence des complications digestives au début du traitement.

Après arrêt de la Butazolidine, le taux du pepsinogène revient à la normale.

C - Effet sur le métabolisme purique

Le remarquable effet que la Phénylbutazone exerce dans le traitement de la goutte a orienté les recherches vers une modification possible du métabolisme de l'acide urique.

On a aussi constaté une diminution de l'acide urique sanguin sans modification de l'excrétion urinaire. Ce fait suggère la possibilité d'une modification du métabolisme des acides nucléiques tissulaires. Des expériences faites chez le rat blanc recevant de la Butazolidine et du phosphore marqué montrent qu'il y a captation plus intense du phosphore par les D N A et RNA étudiés dans les foies prélevés. Ceci tendrait à montrer que la Butazolidine active la biosynthèse ou réduit la dégradation des acides nucléiques générateurs d'acide urique.

A l'encontre de ces faits viennent les observations cliniques de Coste, qui, étudiant l'excrétion uratique chez des sujets mis à un régime

purinique contrôlé et recevant de la Butazolidine, trouve une véritable chasse uratique de brève durée faisant passer le taux d'excrétion de 0,40 g/l à 0,80 pendant l'administration du produit ; cela se normalise ensuite.

D - Effets sur l'hématopoïèse

La butazolidine serait susceptible d'agir sur les diverses lignées sanguines le plus souvent d'une façon transitoire.

- On s'accorde à constater une chute légère du taux de l'hémoglobine et une anémie discrète qui pourrait être mise sur le compte soit d'une hémodilution, soit des héorragies infracliniques souvent constatées à l'examen des selles plutôt que sur le compte d'une action toxique vraie de la Butazolidine sur l'hématopoïèse.

- On constate très fréquemment une leucopénie discrète portant surtout sur les granulocytes en particulier éosinophiles. Rarement cette leucopénie est grave, conduisant à une granulocytose.

- On observe également une action sur la lignée thrombocytaire. Diminution du nombre des plaquettes souvent transitoires, remontant malgré la continuation du traitement mais aussi diminution de la valeur fonctionnelle par action sur l'ATP plaquettaire qui serait diminué, ce qui agirait sur le pouvoir d'agrégation plaquettaire.

E - Action sur l'équilibre Coagulation-Fibrinolyse

Nous citerons ici les résultats d'observations sur des malades recevant un traitement au long cours (clinique rhumatismale) et les résultats d'expérimentation. Nous le ferons à titre informatif car souvent ces expérimentations sont faites sur un trop petit nombre de sujets pour avoir une valeur certaine.

- + La fibrinémie varie peu. Elle diminuerait surtout dans les hyperfibrinémies. On enregistre alors une variation parallèle de la V.S.

- + Le taux de prothrombine n'est en règle pas affecté. Cependant Jolly le trouve notablement diminué dans 30 % des cas sur une série de malades de chirurgie orthopédique.

Ceci n'est pas retrouvé par d'autres auteurs.

- + Le test de tolérance à l'Héparine

- n'est pas modifié selon De Sèze

- est modifié dans le sens d'une hypocoagulabilité selon Bourde et Sigg, qui s'adressent à des malades de phlébologie.

- selon d'autres auteurs (Beiglböck, Griglewsky) qui prescrivent la Butazolidine en même temps que l'héparine, (celle ci est donnée à des doses insuffisantes pour avoir une action marquée), et trouvent alors une nette potentialisation de l'action de cette dernière sur la vue du T.T.H.

- Ce phénomène de potentialisation de l'héparine par la Butazolidine a également été noté par Kaffert et coll. qui attribuent à la Butazolidine une action antithrombotique par potentialisation de l'héparine physiologique. Ils ont ainsi constaté que chez l'animal recevant des doses insuffisantes d'héparine et de la Butazolidine, la protection était remarquablement accrue contre la C.I.V. après injection intraveineuse de thromboplastine alors que l'héparine seule aux doses très faibles employées avait une action nettement inférieure. Il a par ailleurs, constaté chez l'homme, sur le vu du T T H et du temps de Howell, une nette amélioration de l'action de l'héparine.

- Enfin il est intéressant de citer Miller qui attribue à la Butazolidine une action fibrinolytique. Elle entraverait selon lui, l'action des inhibiteurs physiologiques de la plasmine qui ainsi libérée exercerait son rôle tant au niveau d'un oedème en diminuant la synthèse des macromolécules protéiques qu'au niveau de la coagulation sanguine.

Un même effet a été reporté par Griglewsky qui, étudiant plusieurs anti-inflammatoires (Acide acétylsalicylique, amidopyrine, phénylbutazone) aboutit à la conclusion que l'activité fibrinolytique est parallèle en importance à l'activité anti-inflammatoire de ces drogues qui ont toutes commun un caractère acide (il utilise une méthode analogue à celle du test de Von Kaullas).

Tout ceci ne peut être tenu actuellement que pour des suppositions mais il serait assez séduisant de trouver dans la phénylbutazone un médicament à potentialité anticoagulante et fibrinolytique, en plus de ses propriétés anti-inflammatoires.

F - Autres actions de la Phénylbutazone

Citons enfin :

- L'absence d'action au niveau des métabolisme hépatiques et l'absence d'action toxique sur la cellule hépatique, ou bien le caractère transitoire et bénin des troubles.

- L'action centrale de la Butazolidine qui agirait en diminuant le

tonus des neurones des centres diencéphaliques et la consommation de glucose et d'oxygène au niveau du tissu cérébral, (ceci constaté en expérimentation sur le rat).

IV - COMPLICATIONS CONSTATEES

Les accidents relevés dans la littérature et imputés à la Butazolidine peuvent être divisés en deux groupes :

A - Accidents mineurs

Ils vont des vertiges, bourdonnements d'oreilles, palpitations, céphalées aux ennuis d'ordre digestifs nausées, brûlures épigastriques et aux phénomènes cutanés (prurits, érythèmes discrets).

B - Accidents majeurs

Ils sont de survenue variable dans leur date

- soit précoces, dès le début du traitement
- soit retardés, après un temps assez long de cure, durant lequel le médicament était parfaitement supporté.

Ils sont mis soit sur le compte de phénomènes de sensibilisation soit sur le compte d'une accumulation du produit dans l'organisme étant donné son élimination très lente.

1) Accidents cutanés

- très variables dans leur type : éruptions scarlatiniformes, morbilliformes, purpuriques.
- leur survenue est en général précoce
- ils sont souvent concomitants à d'autres complications.

Sur sept cent cas De Sèze constate dix neuf accidents soit 2,7 %.

2) Accidents oedémateux

De Sèze en constate 1 %, de survenue précoce, généralisés, sans signe d'insuffisance rénale. Gadrat rapporte des oedèmes pulmonaires ou cérébraux sur des terrains prédisposés ; observés précocement, ils sont là encore notés comme étant très rares.

3) Accidents digestifs

Ce sont les plus fréquents et les plus sérieux (5,7 % De Sèze). Ils sont constitués par le réveil ou l'apparition d'ulcère gastrique se manifestant parfois par des hémorragies digestives. Ils sont très précoces et relèveraient d'une sensibilisation au médicament.

4) Accidents sanguins

Les accidents graves constatés sont soit des agranulocytoses, soit des purpuras thrombopéniques. Ils sont là encore précoces en règle surtout en ce qui concerne les purpuras, parfois retardés pour les agranulocytoses dus alors à une véritable dépression médullaire analogue à celle du chloramphénicol. Faisant la part de l'origine digestive ou sanguine des hémorragies, De Sèze note une fréquence de 1 % d'accidents hémorragiques constitués pour un tiers par des hématémèses (0,3 %)

5) Accidents rénaux

Ils sont le fait de cures prolongées chez les malades à reins sains et peuvent par contre être précoces chez le malade porteur d'une tare rénale.

Chez le malade à rein sain il s'agira :

- d'hématurie isolée
- d'anurie transitoire
- de syndrome néphrotique

Histologiquement on constate alors des nécroses tubulaires et de nombreuses microthromboses glomérulaires.

Chez les malades porteurs de tares rénales (amylose, pyélonéphrite chronique, néphropathie glomérulaire chronique), il s'agit alors le plus souvent d'anurie et sur huit cas relevés dans la littérature américaine, Bloch-Michel et coll. notent six décès, avec les mêmes lésions histologiques que précédemment se surajoutant aux désordres antérieurs.

A noter que chez ces malades les accidents sont souvent immédiats.

Si l'on analyse les circonstances d'apparition des accidents à la Butazolidine, on constate que :

- . leur fréquence est faible
- . la dose totale est rarement en cause
- . le taux sanguin (qui n'est pas toujours parallèle à la dose) joue un rôle important ; au dessous de
 - 50 mg pour mille, 12 % effets toxiques

- 50 à 100 mg pour mille 37 % effets toxiques
- au dessus de 100 mg pour mille 85 % d'effets toxiques.

. la voie d'introduction n'a pas d'importance nette
. l'âge joue un rôle certain, la fréquence des accidents graves étant nettement plus grande chez le vieillard, de même que le terrain (nous l'avons vu en particulier, en ce qui concerne les accidents rénaux).

CHAPITRE III

PRESENTATION DES DOSSIERS

I - ATTITUDE THERAPEUTIQUE - CONTRINDICATIONS

A - Modalités thérapeutiques

Actuellement certaines mesures de prévention d'ordre général contre la maladie thrombo-embolique sont systématiquement pratiquées dans les services de chirurgie. Nous voulons parler de la préparation psychologique du malade, parfois d'un traitement pré-opératoire chez certains malades prédisposés, de la réanimation strictement adaptée, de la lutte contre les manifestations douloureuses et de la recherche systématique du calme par une thérapeutique anxiolytique, enfin de la médication antibiotique (bien que celle-ci ait été controversée dans ses conséquences sur la coagulation).

Tout ceci va concourir à créer les meilleurs conditions possibles pour la mobilisation précoce, rationnellement conduite ainsi que pour la physiothérapie au sens le plus large du terme (kinésithérapie, réadaptation motrice, réadaptation alimentaire par exemple). Ces mesures seront complétées par la prophylaxie médicamenteuse proprement dite de la complication thrombo-embolique.

- Avant d'utiliser la phénylbutazone, médicament anti-inflammatoire, qui, nous l'avons vu précédemment, trouve dans cette indication des bases physiopathogéniques logiques, nous nous adressons à l'héparine et aux antivitamines K. La surveillance de ce traitement anticoagulant classique étant aisée sur le plan biologique, un laboratoire bien équipé se trouve en effet à proximité de notre service.

Ce sont en particulier des ennuis d'ordre hémorragique fréquents qui nous ont incité à utiliser un autre mode de prévention. En effet, malgré une prescription particulièrement prudente dans ses indications et dans ses modalités, non systématique, nous devons déplorer de fréquents hématomes et surtout deux cas d'hémobilie dramatique ainsi qu'un hématome rétropéritonéal important après sympathectomie lombaire. La médication anticoagulante avait en outre l'inconvénient de ne pas pouvoir être instaurée précocement pendant les deux ou trois premiers jours, le malade n'était donc pas protégé.

Or si les accidents thrombo-emboliques sont en règle plus tardifs, chez les malades prédisposés cependant l'embolie pulmonaire, révélatrice, peut être observée très tôt dès les premières quarante huit heures post-opératoires. Nous voulons parler des cardiaques, des porteurs de varices, des sujets ayant des antécédents de maladie thrombo-embolique.

D'autre part en chirurgie digestive la voie orale est délicate à utiliser avant la reprise du transit ce qui écarte pratiquement les antivitamines

K pendant plusieurs jours. Même une fois l'alimentation progressivement reprise, leur efficacité est variable selon le terrain, selon les traitements associés.

Devant ces difficultés pratiques, il nous a donc paru intéressant de nous adresser à un autre mode de prévention, la médication anti-inflammatoire qui, en dehors de toutes les suppositions quant au rôle qu'elle peut jouer dans l'équilibre physiologique coagulation-fibrinolyse, a, nous l'avons vu, le mérite d'agir puissamment sur le premier stade de toute thrombose, c'est-à-dire l'inflammation, l'altération de la paroi veineuse de même d'ailleurs qu'elle lutte contre la stase veineuse d'abord par la rétention hydrique relative qu'elle provoque, ensuite par le "confort" qu'elle procure.

Le protocole d'utilisation a été le suivant : nous avons employé la voie rectale

- adulte en bon état, sans antécédents notables : 400 milligrammes par jour, deux suppositoires
- vieillards dénutris : 200 milligrammes par jour, un suppositoire
- sujet jeune et robuste : 600 milligrammes par jour, trois suppositoires.

Dès que nous sommes en présence d'une cause prédisposante ou d'antécédents évocateurs, nous avons tendance à faire précéder l'intervention par deux ou trois jours de traitement, dans la mesure où l'affection en cause le permet, ceci sans que jamais nous n'ayons observé d'augmentation du saignement per-opératoire. Ce traitement est poursuivi dix à quinze jours aux termes desquels soit le relais est pris par les antivitamines K si nous pensons qu'il persiste un risque, soit tout traitement est interrompu si les suites sont simples et si le sujet n'est pas un prédisposé.

Bien entendu, la surveillance du malade sera poursuivie pendant le traitement tant sur le plan clinique que biologique. Surveillance clinique qui, outre les signes d'alarme pouvant faire redouter l'apparition de la maladie thrombo-embolique, portera sur l'aspect des aspirations, l'aspect des fèces et, chez le sujet à antécédent rénal, sur l'aspect des urines (albuminurie). Surveillance biologique qui comportera temps de Quick et test de tolérance à l'héparine.

Disons ici qu'en matière de prévention thrombo-embolique, la clinique prend le pas sur la biologie et que une simple douleur du mollet même sans aucun signe objectif suffira à nous faire prendre le relais par la médication anticoagulante classique. En ce qui concerne les antivitamines K, il faudra diminuer de moitié la dose de départ, la Butazolidine, nous l'avons vu, ayant une demi-vie dans l'organisme de 72 heures et provoquant au niveau du rein une rétention accrue des antivitamines K.

B - Contrindications

Il faudra reconnaître à ce traitement un certain nombre de limites et c'est le terrain opératoire surtout qui fournira les contrindications.

1) Cirrhoses

Elles ont spontanément des facteurs de coagulation abaissés et si le risque de phlébite est théoriquement le même, celui de thrombose et d'embolie est abaissé. Une seule fois, sur une série de plusieurs dizaines d'anastomoses portocaves, nous avons observé une phlébite superficielle chez une femme qui avait de très importantes varices des deux jambes.

Toutefois il nous est arrivé de faire exception à cette règle en présence d'anastomoses spléno-rénales présentant une poussée d'hyperplaquetose.

Nous avons la même attitude en présence des ictères dans la mesure où ils s'accompagnent d'altération de la cellule hépatique, pour la même raison.

2) Maladies rénales

Nous nous abstenons également en présence d'altérations rénales avérées (chiffre de l'urée sanguine, urinaire, protéinurie).

3) Diabètes

Trois fois en présence d'un diabète grave nous avons renoncé à ce traitement.

4) Maladies hématologiques

Cinq fois en présence de thrombocytopénie importante avec troubles de la crase sanguine, nous avons évité la butazolidine.

5) Ulcères gastroduodénaux

Lorsque la chirurgie ne s'est pas adressée à la maladie ulcéreuse, nous évitons également ce mode de prévention.

Cependant tous les ulcères ayant été traités par pyloroplastie-Dragestedt ont été mis systématiquement à la Butazolidine et nous n'avons relevé aucun accident (29 cas).

Enfin les amputations abdomino-périnéales pour tumeurs du Rectum

ne pourront pas bénéficier de cette prévention, mais tous les colons gauches avec suture digestive basse ont été mis à ce traitement sans que jamais nous n'ayons observé de désunion au niveau de la suture.

Enfin à plusieurs reprises la Butazolidine s'est trouvée associée à des thérapeutiques corticoïdes, courantes dans la période post-opératoire (hémisuccinate d'hydrocortisone) sans que nous n'ayons jamais déploré d'accidents du fait de cette association.

II - PRESENTATION DES DOSSIERS

Nous avons utilisé la Butazolidine pendant quatre ans en chirurgie digestive et hépatobiliaire ainsi que vasculaire (anastomoses portocaves, splénorénales,) ce qui représente une série de 1 200 malades opérés et surveillés par une équipe homogène.

Nous avons retenu quatre cent dix huit observations les plus complètes et les plus récentes comme base de travail. Il s'agit d'une période allant de novembre 1966 à mars 1968.

Nous présenterons d'abord un tableau récapitulatif de nos malades selon le sexe et selon l'âge avec le bilan des malades ayant reçu de la Butazolidine, ceux ayant reçu des anticoagulants et enfin ceux ayant pas eu de prévention.

Dans un deuxième tableau nous détaillerons les types de chirurgie en cause avec, là encore, bilan selon les trois attitudes précédemment citées.

Puis nous parlerons des échecs de la prévention : malades ayant présenté des accidents thrombo-emboliques ainsi que des accidents hémorragiques observés. Nous le ferons selon les trois attitudes thérapeutiques : Phénylbutazone, Anticoagulant, Abstention.

Au total, nous le verrons, les pourcentages porteront pour la Butazolidine sur trois cent vingt six cas, pour le traitement anticoagulant sur vingt cinq cas et pour les malades n'ayant rien reçu, sur soixante sept cas.

A - 1) Classement de nos malades selon l'âge et le sexe

	Butazolidine	Traitement anticoagulant classique	traitement	totaux
Hommes	145	12	43	200
Femmes	182	12	24	218
MOINS de 40 ans	62	4	15	81
40 - 50 ans	61	4	13	78
50 - 60 ans	77	9	19	105
60 - 70 ans	96	4	13	113
70 - 80 ans	27	4	5	36
plus de 80 ans	3	-	2	5
TOTAL	326	25	67	418

B - Etude des accidents thrombo-emboliques

1) Malades recevant de la Butazolidine

Obs. 66 : Homme de 62 ans

- Importantes varices
- Résection sigmoïdienne par voie abdominale
- 400 mg/ jour Butazolidine
- troisième jour frisson cyanose
- l'ECG montre un infarctus antérieur et fait suspecter une embolie pulmonaire.
- relais par Héparine puis Pindione

Obs. 112 : Femme de 58 ans

- Importantes varices
- lithiase restante du cholédoque. Sphinctérotomie -Kehr- (découverte per-opératoire d'une hernie hiatale).
- reçoit 400 mg de Butazolidine dès la veille de l'intervention
- quatrième jour discrète hématemèse - réduction à 200 mg.
- huitième jour Moelena, arrêt de la Butazolidine mais de petites hématemèses persistent.
- dix-septième jour, réintervention pour kyste du pancréas : gastroentérostomie.
- reprise du transit, réalimentation au troisième jour.
- au vingtième jour de la réintervention, détresse respiratoire aiguë.

Mise à l'Héparine.

- meurt quarante huit heures après dans un tableau de défaillance cardiorespiratoire.

B - 2) Répartition de nos malades selon le type de chirurgie

	Butazolidine	Traitement anticoagulant classique	traitement	totaux
Estomac simple	42	2	12	56
Hernie hiatale	17	0	3	20
Cardia. Gastrec. totale oesophage	30	0	0	30
V.B. Simple	67	0	5	72
V.B. Lourde	40	0	4	44
Chir. colique	34	9	7	50
Chir. pancréatique	11	0	0	11
Ans. Porto-cave	-	0	22	22
Chir. vasculaire	21	3	0	24
Chir. splénique	15	3	5	23
Chir. gynécolog.	22	0	1	23
Chir. pariétale	42	2	6	50
Divers	10	3	3	16
TOTAUX	326	25	67	418

Obs. 205 : Femme de 62 ans

- Gastrectomie totale et splénectomie
- 400 mg Butazolidine
- dixième jour : douleur du mollet droit sans aucun signe objectif
- relais par Pindione à ce moment là. Pendant huit jours 1/4 comprimé de Pindione. T Prothrombine 41 % ; Pendant les quatre jours suivants 1/2 comprimé. T Prothrombine 40 %. T T H, malade 14'15, témoin 11'30. Présente alors une thrombose veineuse superficielle de la jambe gauche qui régresse bien à l'adjonction de 200 mg de Butazolidine.

Obs. 252 : Femme de 37 ans

- Cholecystectomie chez une femme anxieuse sur un tableau de cholecystite subaigüe.
- Importantes varices
- deuxième jour : embolie pulmonaire malgré 400 mg de Butazolidine
- relais par Héparine puis pindione
- guérit sans séquelles.

Obs. 280 : Femme de 63 ans

- varices jambe gauche. Phlébite l'année précédente après cure d'Hallux Valgus.
- 200 mg Butazolidine dès la veille de l'intervention
- cholecystectomie
- quatrième jour : embolie pulmonaire
- relais par Héparine puis Pindione

Obs. 328 : Femme de 50 ans

- obèse - varices importantes bilatérales
- Butazolidine dès la veille
- sphinctérotomie
- troisième jour : suspicion d'embolie, relais par Héparine et présente alors un hématome pariétal important
- relais par Pindione
- au dix septième jour (T Prothrombine 43 %) présente une phlébite superficielle qui guérit par soins locaux et augmentation de la Pindione.

Obs. 351 : Femme de 57 ans

- Antécédents : janvier 1966, phlébite - juin 1967, embolie pulmonaire au deuxième jour d'une opération sur le cholédoque.
- Janvier 1968 : reprise de voie biliaire
- importantes varices
- reçoit dès la veille 400 mg de Butazolidine

- deuxième jour : phlébite superficielle du creux poplité, relais
par Pindione

- guérison.

2) Malades recevant un traitement anticoagulant d'emblée

Obs. 192 : Homme de 24 ans

- sympathectomie lombaire et surrénalectomie droite pour oblitération du tronc tibial droit.

- gardé les quatre premiers jours sous Héparine puis relais par Tromexane

- deuxième jour : Phlébite superficielle du mollet droit qui guérit à l'adjonction de 600 mg de Butazolidine.

Obs. 265 : Femme de 50 ans

- sympathectomie lombaire gauche pour oedème post-phlébitique.
Est sous tromexane

- relais par 400 mg de Butazolidine la veille de l'intervention puis on reprend le tromexane le quatrième jour

- huitième jour, phlébite superficielle de la cuisse droite. Guérit après adjonction de 200 mg de Butazolidine sans séquelles.

3) Malades ne recevant pas de traitement préventif

Obs. 38 : Femme de 58 ans

- Cholecystectomie pour cholecystite subaigüe (découverte d'une pancréatite calcifiante)

- Embolie pulmonaire découverte à la vérification

Obs. 236 : Femme de 47 ans

- Colectomie totale pour maladie de Crohn colique

- ne reçoit pas de Butazolidine étant donné l'aspect du foie constaté lors de l'intervention

- le quatrième jour, embolie pulmonaire, mise à l'Héparine, relais par Pindione : guérison.

Obs. 270 : Homme de 72 ans

- obèse insuffisant respiratoire

- hypertension artérielle, rétrécissement aortique valvulaire ;
reçu en collapsus pour hémorragie gastrique. Après quatre jours de réanimation, intervention forcée après avoir passé vingt flacons de sang.

- suture de l'ulcère ; pyloroplastie Dragstedt.
- gardé intubé pendant quatre jours avec assistance respiratoire, puis est sevré de cette assistance.
- neuvième jour : embolie pulmonaire mortelle.

Obs. _____ : Femme de 60 ans

- Etat veineux des membres inférieurs déplorable
- huitième jour après anastomose porto-cave ; phlébite superficielle qui guérit par des soins locaux.

4) Analyse de ces accidents - Discussion

Nous relevons donc treize malades, sur quatre cent dix huit, ayant présenté des complications thrombo-emboliques (fréquence globale 3,1 %).

a) Six de nos malades recevaient de la Butazolidine lorsque la complication survient. Sur un total de trois cent vingt six, la pourcentage est de 1,9 %.

b) Deux de nos malades recevaient un traitement anticoagulant (Obs. 192, 265) : sur un total de vingt cinq le pourcentage est de 8 %.

c) Cing de nos malades ne recevaient pas de traitement préventif (quatre d'emblée, le cinquième -Obs. 112- était sous Butazolidine, mais celle-ci fut arrêtée après un moelena et c'est alors que se produisit l'accident thrombo-embolique). Sur un total de soixante huit le pourcentage est de 7 %.

- Si nous analysons ces résultats en détail nous constatons que :

a) Chez les malades recevant de la Butazolidine nous observons quatre embolies pulmonaires dont aucune n'est suivie de décès et deux phlébites superficielles.

Les embolies pulmonaires guérissent après adjonction d'un traitement anticoagulant celui-ci n'empêchant pas, et ceci à deux reprises, l'apparition de phlébites superficielles qui guérissent alors par adjonction de Butazolidine (Obs. 205, 265).

D'autre part, signalons que ces embolies pulmonaires surviennent une fois au deuxième jour, deux fois au troisième jour, une fois au quatrième jour : c'est-à-dire à des dates précoces où, selon la règle générale, le traitement anticoagulant ne peut être commencé ou, s'il est commencé, n'est pas déjà efficace. Si nous comparons la prévention par la Butazolidine à l'abstention thérapeutique, nous constatons :

Abstention : quatre embolies, fréquence 5,7 %
une phlébite, fréquence 1,3 %

Butazolidine : quatre embolies, fréquence 1,2 %
deux phlébites, fréquence 0,7 %

b) Chez les malades sous anticoagulants nous n'avons pas observé d'embolie pulmonaire mais des phlébites superficielles qui guérissent par adjonction de Butazolidine au traitement anticoagulant, ce qui en quelque sorte n'étonnera pas, car le traitement anticoagulant n'est logiquement pas en mesure de prévenir la genèse de la phlébite.

c) Chez les malades ne recevant pas de traitement préventif, les accidents sont constitués quatre fois par des embolies pulmonaires révélatrices dont deux mortelles, une fois par une phlébite qui guérit par des soins locaux.

- Nous pourrions enfin étudier nos dossiers selon le terrain et constater que sur 418 malades, 58 sont porteurs de varices importantes.

Sur ces malades :

- un reçoit de la pindione : pas d'accident
 - cinq ne reçoivent pas de traitement et présentent tous les cinq un accident (quatre embolies et une phlébite)
 - les autres recevant la Butazolidine présentent six fois des accidents.
- Enfin nous voudrions citer deux malades présentant chacun une phlébothrombose évolutive au moment de l'opération qui mis sous Butazolidine ne font pas d'accidents.

Obs 98 : énorme tumeur du sein hémorragique

Obs 118 : Heller par voie abdominale

TABLEAU RECAPITULATIF

	<u>Malades traités</u>	<u>Accidents</u>	<u>Pourcentage</u>
Butazolidine	326	6	1,9 %
Traitement anti-coagulant	25	2	8 %
Pas de traitement	<u>67</u>	<u>5</u>	<u>7</u> %
	418	13	3,1 %

C - Etude des complications : Accidents hémorragiques

1) Malades recevant de la Butazolidine

Obs. 45 : Femme de 77 ans

- gastrectomie des 4/5 d'hémostase pour un important lymphosarcome gastrique.
- reçoit 400 mg de Butazolidine
- huitième jour hématemèse de moyenne abondance ; arrêt de la Phénylbutazone
- dixième jour : fistule gastrique
- seizième jour : décès dans un tableau d'encombrement bronchique irrécupérable.

Obs. 56 : Femme de 64 ans

- sphinctérotomie
- 400 mg de Butazolidine
- cinquième jour, syndrome dyspnéique aigu pour lequel l'ECG ne fait pas la preuve de l'embolie mais reçoit 100 mg d'Héparine
- hématemèse importante
- guérison.

Obs. 91 : Malade de 64 ans

- cholecystectomie pour lithiase
- hémostase impossible du lit vésiculaire qui est méché
- reçoit 1000 mg de Butazolidine pendant les trois premiers jours.
- troisième jour : hématemèse abondante
- éviscération le 5e jour
- hématemèse importante au septième jour de la réintervention
- hématemèse pendant quelques jours
- guérison.

Obs. 111 : Femme de 61 ans

- subocclusion depuis plusieurs jours
- résection du grêle pour Crohn
- 400 mg de Butazolidine par jour
- huitième jour hématemèse dramatique - Réintervention : suture d'un ulcère gastrique
- guérison.

Obs. 112 : déjà relevée parmi les accidents thrombo-emboliques

- hématemèse moelena sous Butazolidine
- arrêt du traitement - Mort par embolie trois semaines après une réintervention alors que étant donné le contexte aucun traitement anti-coagulant n'avait été entrepris.

Obs. 162: Femme de 60 ans

- gastrectomie totale pour néoplasme, splénectomie, jéjunostomie d'alimentation
- 400 mg de Butazolidine par jour
- vingt troisième jour : fermeture de la jéjunostomie
- au cinquième jour de la réintervention, nouvelle intervention pour syndrome hémorragique intrapéritonéal dont on ne retrouvera pas la cause.

Obs. 202: Femme de 79 ans

- cholecystectomie pour cholecystite subaigüe
- 400 mg Butazolidine par jour
- neuvième jour : Moelena important
- guérison.

Obs. 329: Femme de 67 ans

- dyspnée d'effort et Angor
- gastrectomie type von Haberer et colectomie transverse pour néoplasme
- Butazolidine : 400 mg par jour
- quinzième jour : Moeléna important ; guérison

Obs. 333: Homme de 48 ans

- Plastie oesophagienne par colon gauche pour néoplasme
- Butazolidine 400 mg par jour
- sixième jour : plusieurs Moelénas et saignement par la sonde de gastrostomie
- guérison.

Obs. 423: Homme de 59 ans

- néphrectomie pour néoplasme ; dix huit mois auparavant, radiothérapie post-opératoire prolongée
- cholécystectomie pour cholécystite lithiasique
- découverte per-opératoire d'une pancréatite chronique
- reçoit 400 mg de Butazolidine
- sixième jour : gastralgie, arrêt du traitement
- septième jour : aspirations pour vomissements abondants - pylorique totale
- neuvième jour : hématemèse abondante ; onzième jour, récurrence. Mort par asphyxie au cours de l'inhalation d'une hématemèse, lors de son transport en salle d'opération pour réintervention.

2) Malades recevant un traitement anticoagulant

Obs. 151: Femme de 73 ans

- amputation rectosigmoïdienne par voie abdominale
- reçoit Pindione le troisième jour
- douzième jour, hémorragie par le drain périnéal - collapsus taux de Prothrombine 41 %.
- reçoit sang, vitamine K, dicynone, Hémocaprol - Méchage
- treizième jour, tableau stable ; le taux de Prothrombine est à 80 %
- collapsus brutal et décès.

Obs. 229: Femme de 74 ans

- cure de hernie diaphragmatique par voie sous costale gauche et splénectomie d'hémostase et gastrostomie
- reçoit de la Butazolidine
- arrêt au deuxième jour pour un syndrome dyspnéique aigu. Reçoit Héparine puis Pindione.
- sixième jour, syndrome dyspnéique aigu alors que le taux de prothrombine est à 31 %, le TTH : témoin 11' ; malade 18'15.
- diagnostic d'embolie pulmonaire sur des signes électriques ; reprise de l'Héparine
- dixième jour : collapsus ; hématocrite effondré, taux de Prothrombine 21 %. Reçoit PPSB et vitamine K. Objective un hématome lombaire bilatéral important.
- décès brutal alors que la T A était stabilisée après transfusion de sang.

Obs. 376: Femme de 35 ans

- réimplantation mésentrique
- avait subi antérieurement une libération du tronc coeliaque et une plastie de l'artère hépatique
- hémostase per-opératoire difficile
- héparinothérapie post-opératoire immédiate
- saignement pariétal important
- relais par tromexane au neuvième jour
- quatorzième jour évacuation d'un hémothorax de 400 ml
- guérison au vingt-deuxième jour avec une séquelle pleurale minime.

3) Malades n'ayant pas reçu de traitement préventif

Obs. _____ : Homme de 60 ans

- amputation rectosigmoïdienne par voie abdominopérinéale

- hémostase difficile au temps périnéal
- dixième jour, hémorragie importante nécessitant le méchage, puis arrêt.

4) Analyse et discussion

Sur un total de quatre cent dix huit malades, nous relevons donc quatorze hémorragies importantes (pourcentage 3,3 %)

a) Dix de ces malades recevaient de la Butazolidine

Sur un total de trois cent vingt six : pourcentage 3,3 %. Mais ceci nécessite un commentaire. Sur ces dix malades on trouve :

- cinq fois (obs. 45, 329, 333, 423, 162) une opération sur terrain néoplasique, chirurgie particulièrement hémorragique et procurant souvent des problèmes d'hémostase per- et post-opératoire importants.
- une fois (obs. 91) l'hémostase per-opératoire est impossible, méchage.
- une fois (obs. 162) la localisation de l'hémorragie (intra-péritonéale) rend discutable la responsabilité de l'hémorragie.
- une fois enfin (obs. 56), la malade a reçu de la Butazolidine mais l'injection d'Héparine (suspicion d'embolie) semble déterminante. Certes la phényl butazone a pu "préparer" la muqueuse gastrique au saignement. Soulignons enfin le cas de l'obs. 91, la malade saigne une première fois sous Butazolidine mais saigne à nouveau 12 jours plus tard alors qu'elle ne reçoit pas de Butazolidine. Ceci peut faire évoquer "l'ulcère gastrique de stress" dont l'entité clinique n'est plus à mettre en doute.

Enfin l'âge moyen de ces accidents est de 64 ans.

b) Trois de ces malades recevaient un traitement anticoagulant

Sur un total de vingt cinq : pourcentage 12 %.

Dans un cas (obs. 229) la malade avait reçu de la Butazolidine pendant deux jours puis avait été mise au traitement anticoagulant, Héparine et Pindione pour finalement saigner au dixième jour. Le processus de l'hémorragie est ici à l'évidence une hypoprothrombinémie et la localisation (lombaire) peut difficilement faire incriminer la Phényl Butazone.

c) Un seul de ces malades ne recevaient aucun traitement préventif :
sur un total de soixante sept, pourcentage 1,6 %.

Ceci n'a évidemment aucune signification dans le cadre de cette étude, mais permet de souligner une fois encore l'importance du terrain, c'est ce qui concerne la complication que l'on redoute le plus avec la Butazolidine : à savoir l'hémorragie digestive. Il s'agissait pour ce malade (Obs.) d'une amputation rectosigmoïdienne pour néoplasme et l'hémostase per-opératoire avait été difficile et avait nécessité une méchage en post-opératoire.

Reste pour être complet à envisager quelques ennuis mineurs :

seize fois nous avons pris le relais de notre traitement par la Pindione sur de petits signes d'intolérance tels que gastralgie sans jamais déplorer de véritables complications.

Sept fois, nous avons interrompu ce traitement au profit de la Pindione sur un aspect biologique qui nous a paru inquiétant. En effet, si un taux de Prothrombine normal ne nous a jamais alarmé, l'apparition d'une isocoagulabilité au test de tolérance à l'Héparine attire notre attention même en l'absence de tout signe clinique local ou général. Dans chacun de ces cas, nous ajoutons un antivitamine K à notre traitement anti-inflammatoire que nous arrêtons progressivement en deux ou trois jours ou que nous poursuivons à demi-dose.

Sur ces trois cent vingt six cas, cinquante huit fois nous avons à plus ou moins brève échéance associé la Pindione à la Butazolidine ou pris le relais de la Butazolidine. Aux éventualités que nous venons d'envisager s'ajoutent :

- les hyperplaquetoses des splénectomies
- les artérites qui devront subir un traitement anticoagulant au long cours.
- les quelques malades qui sous Butazolidine ne sont plaints de douleur d'un mollet sans que rien d'évident n'apparaissent à l'examen.

Nous avons cru devoir le faire figurer dans notre série car de toute façon ils ont à notre avis bénéficié de la Butazolidine dans le post opératoire immédiat qui est pour nous la période la plus critique.

Nous n'avons dans cette série aucun ennui hématologique; aucun ennui rénal. Nous croyons cependant devoir signaler une atteinte rénale résolutive chez un homme de 35 ans qui avait une phlébite avec extension à la V.C.I. au décours d'une gastrectomie totale pour Zollinger. Nous avons opéré ce malade il y a trois ans, il avait parfaitement récupéré quand nous l'avons revu il y a un an.

CONCLUSION

L'efficacité de la phényl Butazone n'est plus à démontrer en ce qui concerne le traitement des thrombophlébites constituées superficielles, voire même profondes.

Par contre il est bien certain que l'emploi de la Phényl Butazone dans la prophylaxie des Thrombo-embolies ne saurait résoudre un problème aussi complexe que celui de la prévention de ces complications dont la pathogénie rassemble tant de facteurs divers.

Cependant nous avons rappelé que certains éléments de la pathogénie de la maladie thrombo-embolique ont été bien mis en évidence : ce sont les facteurs qui constituent la triade de Virchow et on pouvait dès lors concevoir une prophylaxie dont le point d'impact serait l'une de ces composantes, à savoir l'altération de la paroi veineuse. La Butazolidine, médication anti-inflammatoire, trouve ici sa justification. Pour certains auteurs, (K. Sigg, école de Bâle) l'altération pariétale est le point de départ de toute maladie thrombo-embolique et à ce titre, ils estiment que la Butazolidine est la meilleure "prévention" se la complication thrombo-embolique. Encore faut-il entendre le terme de prévention dans son sens le plus strict et être bien certain de commencer le traitement prophylactique avant le début de la maladie. Cela n'est pas toujours aisé et nombre de facteurs (antécédents, tares circulatoires, alitement pré-opératoire prolongé) vont intervenir et précipiter l'apparition des troubles.

La Butazolidine au stade actuel de nos connaissances ne peut être mise au rang d'anticoagulant. Nous avons rappelé que l'on pouvait invoquer à son propos une potentialisation de l'Héparine physiologique, une action facilitatrice au niveau des mécanismes de la fibrinolyse, mais ceci ne doit être retenu qu'au nombre des hypothèses. En tant qu'antiinflammatoire, la Phényl Butazone nous a donné des résultats satisfaisants qu'il est intéressant de confronter avec les travaux antérieurs (école Suisse essentiellement), encore que le nombre réduit de nos malades ôte une certaine valeur à notre pourcentage.

Sur un total de 10 000 témoins soumis à la seule physiothérapie et de 5 000 recevant de la Phényl Butazone, ces auteurs obtiennent les résultats suivants dans une chirurgie comparable :

Témoins : maladie thrombo-embolique, 5,5 %, dont embolies 1,5 %
 embolies mortelles 0,3 %

Butazolidine : maladie thrombo-embolique 3,3 % dont embolies 1,5 %
 embolies mortelles 0,3 %

Sur un nombre bien inférieur de malades, nous obtenons :

Témoins : Maladie thrombo-embolique, 7 % dont embolies 5,8 %
 embolies mortelles 4,4 %

Butazolidine : maladie thrombo-embolique, 1,9 % dont embolies 1,2 %
 embolies mortelles 0 %.

Des premiers résultats nous déduirons que la Phényl Butazone n'a pas diminué le nombre d'embolies pulmonaires : On peut discuter entre l'échec de la thérapeutique ou la prévention trop tardive par rapport au début du processus thrombo-embolique. Peut-être, faut-il voir ici le rôle joué par les thrombophlébites profondes masquées par la Butazolidine (clinique étant rendue muette).

Nos résultats sont comparables en ce sens que nous avons pu observer des embolies pulmonaires chez des malades recevant la Butazolidine alors que nous n'en avons pas observé chez nos malades recevant un traitement anticoagulant. Nos chiffres montrent des différences plus nettes entre l'abstention thérapeutique et la prévention faussée dans un sens ou l'autre étant donné le nombre relativement restreint de cas présentés.

Les pourcentages généralement admis pour les complications thrombo-emboliques en chirurgie abdominale et pelvienne sont de 2 à 4 % en l'absence de toute prévention autre que la physiothérapie.

Nos chiffres, dans la série de malades ne recevant pas de prévention médicamenteuse, sont nettement supérieurs (7 %). La Butazolidine, quant à elle, donne un résultat (1,9 %) situé à la limite inférieure de la moyenne habituelle. Nous pensons que ces deux chiffres sont majorés du fait du terrain souvent défavorable. Tous nos accidents thrombo-emboliques sont, en effet, survenus sur un terrain défavorable (varices importantes, antécédents de phlébite, néoplasme gastrique). Les embolies pulmonaires (4 cas) sont survenues très précocement alors qu'en général on ne peut instituer à cette date un traitement préventif par les anticoagulants.

La comparaison de nos résultats avec ceux d'équipes chirurgicales pratiquant le traitement anticoagulant systématique (Sicard Natali) pour le même type de chirurgie n'est pas en faveur de la Butazolidine. Ces auteurs donnent sur 2800 cas un pourcentage de 1,4 % de complications thrombo-emboliques dont 0,4 % d'embolies pulmonaires mais ne font pas mention des accidents hémorragiques.

En ce qui concerne les accidents hémorragiques provoqués par la Butazolidine :

- L'école suisse (cinq mille cas) n'en observe aucun. K. Sigg sur douze mille cas ne déplore aucun accident hémorragique majeur.

- De Sèze et collaborateurs donnent (la Butazolidine étant employée en clinique rhumatismale), 1 % d'accidents hémorragiques divers, 0,3 % d'hémorragies digestives, 1 % d'accidents digestifs et les décrivent comme étant très précoces, septième jour au quinzième jour, ce que nous également observé. Nos chiffres sont plus élevés mais là encore nous invoquerons le

terrain et sur nos dix accidents (3,2 %) quatre seulement sont strictement imputables à la Phényl Butazone. Les autres sont observés sur un terrain défavorable (néoplasies, décollement d'organes; hémostase per-opératoire impossible) qui peut être tenu pour responsable à lui seul.

Ce risque hémorragique est bien inférieur à celui que nous avons observé chez nos malades recevant des anticoagulants et soulignons que fréquemment certaines de nos indications de Butazolidine ont été posées alors que le terrain rendait impossible toute prévention par les anticoagulants.

Au total la Phényl Butazone par son effet antalgique et antipyrétique accroît le confort du malade et facilite la physiothérapie mais ne doit pas rassurer à tort car elle peut "effacer" une partie des signes cliniques inquiétants.

Elle doit en tant que médication anti-inflammatoire, être comprise comme une prévention logique, avant l'installation de la maladie thrombo-embolique, raisonnable : le pourcentage d'échecs est inférieur aux statistiques moyennes admises et le risque hémorragique est nettement inférieur à celui provoqué par les anticoagulants. Elle devra pourtant céder la place et ceci au moindre doute (clinique plutôt que biologique) à la thérapeutique anticoagulante, seul traitement adapté une fois la thrombose installée et le risque embolique imminent.

-:-:-:-:-:-:-

Vu, le Doyen de la Faculté
Georges Brouet

Vu, le Recteur de l'Académie
de Paris, Jean ROCHE

Vu, le Président de Thèse,
Jean GOSSET

BIBLIOGRAPHIE

- 1) AGGELER P.M., OREILLY R.A., LEONG L. et KOWITZ P.E. - New England Journal of Med., 1967, n° 9, 276 (Mars) : Potentialisation de la Werfarine par la Phenyl Butazone.
- 2) ALEXANDRE - Thèse Strasbourg 1958, n° 32.
- 3) AKOUN G. - AAF 15, 1963 (décembre), tome spécial : maladie thrombo-embolique.
- 4) ARMSTRONG F.B., SCHERBEL A.L. - J. A. MA. 1961, 175, n° 7 (février), 614.
- 5) BAERLOCHER - Schweizerische medizinische Wochenschrift, 1957, Suppl. n° 24 : La prévention des thrombo-embolies post-opératoires par la Butazolidine, spécialement en urologie.
- 6) BAGROS - Thèse Paris 1965.
- 7) BARIETY J., LAGRUE G., MILLIEZ P. - Revue du praticien, Tome XVII, n° 13 : Protéinuries et syndromes néphrétiques médicamenteux.
- 8) BAZIN S., DELAUNAY A. - Revue française d'études cliniques et biologiques, 1962, VII, n° 3 : Action anti-inflammatoire démontrée expérimentalement d'un nouveau dérivé métabolite de la Butazolidine.
- 9) BEIGLBOCK W. et KAISER H. - Klin. Wochenschrift, 1956, 34, N° 19/20 (Mai) : Mécanisme d'action de la Phénylbutazone.
- 10) BLANPIN O., BRETAUDEAU J., BONFILS S. - Thérapie, 1963, XVIII, 1163. Etude pharmacodynamique d'une association phénylbutazone Prednisone.
- 11) BLOCH H.R. et JENNY J. - Schweizerische medizinische Wochenschrift, 1957, Suppl. n° 24 : A propos de la prévention post-opératoire des thrombo-embolies par la Butazolidine.
- 12) BLOCH-MICHEL H., GORINS A., MOREL-MAROGER, MEYEROVITCH A. - Soc. médicale des Hôpitaux de Paris, 1966, 117, N° 6, 497. Insuffisance rénale aiguë réversible au cours de traitement par la Phényl Butazone.
- 13) BOISSIER J.R. - Actualités de physiologie pathologique, 1ère série. La biologie de l'inflammation, 1966 Masson Paris : Aspects de la pharmacologie des médicaments anti-inflammatoires.

- 14) BOURDE Ch. - P.M., 58, 66, 1268, 1270 : Butazolidine et phlébites superficielles constituées.
- 15) BOURDE Ch. - Phlébologie, 1965, IV, : Hypéruricémie dans ses rapports avec la pathologie veineuse.
- 16) BOURDE Ch. - Thérapie, 1966, XXI, 1053 : Action de la K Phényl-Butazone sur les angiopathies.
- 17) BRICAIRE H. et LEPRAT J. - Revue du praticien, 1960, n° 29 : Accidents métaboliques de la cortico-thérapie.
- 18) CASSIM - Thèse, Paris, 1960.
- 19) CHABRIER J.L.R. - Thèse, Paris, 1953.
- 20) COCOVINIS C. - Mémoire pour le titre d'Assistant étranger, Paris, 1956, 128, n° 3.
- 21) COUDERT A.J. - AAF, 1963 (décembre), tome spécial : maladie thrombo-embolique.
- 22) DELAGRANGE F. - Thèse, Paris, 1962.
- 23) DOMENJOZ R. - Actualités pharmacologiques, 7ème série, Mode d'action des anti-inflammatoires.
- 24) DOMENJOZ R. - Annals of N.Y. Academy Science, 1960, 86 (mars) : Pharmacology of phenyl-butazone analogues.
- 25) DUBOIS M. - Revue du Praticien, 1960, n° 29, 31-71. : Incidences chirurgicales de la corticothérapie.
- 26) DUPONT et coll. - Helv. med. Acta, 1952, 19, 528 : Action de la phényl-butazone sur les électrolytes et le rein.
- 27) EISINGER - Marseille médical, 1968, n° 3 : Action de la Phényl-butazone sur le calcium et le phosphore.
- 28) FAVRE-GILLY J. - Revue du praticien, 1967, XVII, n° 4 (février) : Plaquettes, rôle dans l'hémostase.
- 29) FRACHI G. et Le BRIGAUD J. - R P, 1952, 2, 1735 : Etude de la coagulation post-opératoire.
- 30) FROGER - Thèse, Paris, 1956.

- 31) FROMANTIN M. - Thèse Lyon 1954.
- 32) GADRAT J. - Journal de médecine de Bordeaux, 1961, (Janvier) :
Accidents de la Phenyl-Butazone.
- 33) GHEORGHIU P., DOBRESCU D., SROESCU V. - Studii cer. Fiziol.,
1962, 7, n° 3 : Influence des anti-inflammatoires sur le
système réticulo-endothélial.
- 34) GIRARD - Thérapie 1959, XIV, Indications extra-Rhumatismales de la
Phényl Butazone.
- 35) GRYGLEVSKI - J. Pharm. and Pharmacology, 1966, 18, 474 (juil.) :
The fibrinolytic activity of anti-inflammatory drugs.
- 36) GUILMET Cl. - Vie médicale thérapeutique, 1967, janvier : Prévention
thrombo-embolique en chirurgie générale.
- 37) GUYOT - Thèse, Paris, 1959 n° 166.
- 38) HIDOUS-PERICAUDET - Thèse, Paris, 1961.
- 39) KAPPERT A., MONTIGEL C. - Vascular Diseases, 1965, 2, n° 1 (jan-
vier) : A new approach to thromboembolic disease.
- 40) KAUFMANN P. - Schweizerische medizinische Wochenschrift, 1957,
suppl. n° 24 : Comparaison de la prophylaxie des
thromboembolies aux anticoagulants et à la Butazolidine.
- 41) KINSEY L.R. - J. A. M.A., 1960, 172, n° 3 (juin) : Traitement des
thrombo-phlébites superficielles.
- 42) LAGET L. - A A R, Tome 24, 1967, (sept. oct.) : Hypercoagulabilité
et thrombose.
- 43) LANDE M. et LEGER L. - A A F n° spécial, 4ème année,
Fibrinolyse chirurgicale.
- 44) LARRIEU M.F. - E M C Anesthésie TRéanimation, Tome 3, 36727 A₁₀,
Tome 4, 36940 A₁₀
- Revue du Praticien, 1964, XIV, n° 34 (spécial) (déc.) :
Hémostase et coagulation.
- 45) LEVEQUE - Thèse, Paris, 1958.

- 46) LEVY M., SICHERE R.M. - Revue rhumatologie, 1955, 22, n° 3 (mars) :
Action de la Phényl Butazone sur l'acide urique
plasmatique et globulaire.
- 47) LIEVRE F.A. - Revue du Praticien, 1968, XVIII, n° 12 (mai) : Accidents
de la thérapeutique anti-inflammatoire en rhumatologie.
- 48) LION - Thèse, Paris, 1959.
- 49) MARION LOUISON - Thèse, Paris, 1966.
- 50) MILLER J.M. - Antibiotic médecine and clinical therapy, 1960, 7, 2 :
Clinical experience with oxyphenyl butazone in the
traitment of inflammation and oedema.
- 51) MONCEAUX R.H. - Journal médical de Paris, 1958, 78, n° 10 (oct.) :
Traitement préventif par Thiamine acide ascorbique des
accidents provoqués par les anti-inflammatoires.
- 52) MONGIN M. - Revue du Praticien, 1965, XV, n° 2 (avril) : Risque des
médicaments anti-inflammatoires.
- 53) MONTRICHARD C. de, VERNE J.M. - Semaine des hôpitaux, 1961,
n° 69 (déc.) : Prévention mixte (anticoagulante et veino
motrice) de la thromboembolie en chirurgie générale.
- 54) MOULINIER J. - A A R, 1967, tome 24, (sept. oct.) : Hypercoagula-
bilité post opératoire.
- 55) MOULINIER J. - A A F 1963, Tome spécial (15 déc.) la maladie thrombo-
embolique, : La place du laboratoire pour le diagnostic
et traitement de la maladie thrombo-embolique.
- 56) MUIRDEN K.D. - Gut, 1961, 2, 40 : Effet de la phényl butazone sur
l'activité pepsinogénique du plasma.
- 57) NAJEAN Y. et SULTAN Y. - Revue du Praticien, 1967, XVII, n° 9 bis
(mars) : Exploration biologique de la lignée plaquettaire.
- 58) NICOLAS F. - A A R, 1967, tome 24, (sept. oct.) : Traitement anti-
coagulant en chirurgie.
- 59) PALAADE N., ROSSNER I., BRUCKNER I. - Méd. et Hygiène, 1959,
n° 418, (janvier) : Mécanisme d'action de la Butazolidine.
- 60) PASTEYER - Thèse, Paris, 1965.

- 61) RABY C.-S.P.E.I. : Hémostase et coagulation.
- 62) RECHENBERG H.K. - Phenylbutazone, Ed Arnold Ltd, London, 1962
- 63) REILLY et GRISLAIN - Ann. de médecine, 1947, 48 : Mécanisme pathogénique des phlébites infectieuses et de la genèse des septicémies.
- 64) SAMAMA M. et PROST R.J. - Revue du Praticien, 1966, XVI, n° 12 bis (avril) : Diagnostic actuel des maladies hémorragiques.
- 65) SEURO L., NACCARATO R., FAGIOLO V., PREVIATO G. RIZZO A.- Polichinico (Sez. Prat.), 1967, 74, N° 16 (avril) : Ictère hépatocellulaire par intoxication aiguë à la Phenyl Butazone.
- 66) DE SEZE S. - P.M., 1954, 62, 10 : La Phenyl Butazone en rhumatologie. - Semaine des hôpitaux, 1954, 2565.
- 67) SICARD A., NATALI J. et LAVARDE G. - A A F, V, 1964, N° spécial : La prévention de la maladie thrombo-embolique en chirurgie générale.
- 68) SIGG K. - Journal suisse de Médecine, 1956, 20 X.
- 69) SIGG K. - Praxis, 1954, 25 (février) : Traitement de la phlébite par Butazolidine.
- 70) SIGG K. - Bull. Soc. Franç. de phlébologie, 1956, 19, 108 : Prophylaxie des thromboses superficielles et profondes par la Butazolidine.
- 71) SIMON Et., ROUX Ch., GAILLARD de COLLOGNY L., MEUNIER M., ROBERT Cl., GIRAUD L. - A A F, V, 1964, n° spécial : Essai de prévention et de traitement des accidents thrombo-emboliques par tanderil.
- 72) STAMM H. - Schweizerische medizinische Wochenschrift, 1957, suppl. n° 24 : Vue d'ensemble de la nomenclature et du diagnostic des thrombo-embolies veineuses.
- 73) STAMM H. et TRIEBOLD H. - Schweizerische medizinische Wochenschrift, 1957, suppl. n° 24 : La prévention des complications post-opératoires et post-partales par la Butazolidine.

- 74) STAMM H. - Schweizerische medizinische Wochenschrift, 1957, suppl. 24, : Aperçu du traitement de la maternité de Bâle.
- 75) TAPIERO M.G. - Thèse, Paris, 1955, N° 370.
- 76) VILLEMAIN - Thèse, Paris, 1965.
- 77) WEINER M., CHENKIN Th., et BURNS J. - American Journal of Medical Sciences, 1954, (juillet) : hépatotoxicité de la phenylbutazone.
- 78) WILHELMI G. - Indian Journal of Physiology and Pharmacology, 1961, 5, N° 3 (juillet) : Pharmacological properties of Butazolidine and of its calcium and sodium salts.
- 79) WILHELMI G. - Arzneimittel-Forschung, 1960, 10, 2, 129 : Die pharmakologischen Eigenschaften der Metaboliten von Butazolidine.
- 80) WILHELMI G. - Newer pharmacological data on oxyphenylbutazone in Japanese Journal of pharmacology, 1965, 15, N° 2, (juin).
- 81) WILHELMI G., PULVER R. - Arzneimittel-forschung, 1955, 5, 221 : Untersuchung zur Frage eines peripheren Angriffspunktes der Pyrazole bei der antiphlogistischen Wirkung.
- 82) WILLMEGGER H, SIGG K., EGLI E. et BINSWANGER J. - Schweizerische medezinische Wochenschrift, 1957, suppl. n° 24 : Essai de traitement préventif des thrombo-embolies sans anticoagulants.
- 83) BRODIE B.B., BURNS J.J., PATTON B.C., STEELE J.M., YU T.F. et GUTMAN A.B. - Proc. III Europ Rheumat. Congress, Elsevier Amsterdam 1956, 600-602 : Metabolism and biological effects of Butazolidine.
- 84) BURNS J.J., ROSE R.K., GOODWIN S., REICHENTHAL J., HORNING E.C. et BRODIE B.B. - J. Pharmacolog. Exper. Therap., 1955, 113, 481-489 : The metabolic fate of Phenylbutazone in Man.
- 85) HERMANN B. - Medicina Experimentalis (Bâle), 1959, 1, 170-178 : Über den Stoffwechsel des Butazolidin.

